

Vasculitis crioglobulinémicas

Guadalupe F. Buezo y Jesús Fernández-Herrera

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

.....

Resumen.—Las crioglobulinas (CG) son globulinas presentes en el suero que precipitan a temperaturas inferiores a 37° C y se disuelven de nuevo al calentarlo. Desde el punto de vista de la naturaleza bioquímica de la crioproteína, distinguimos tres tipos de crioglobulinemia (CGM). La CGM tipo I la constituyen CG únicas, compuestas íntegramente por inmunoglobulinas (Ig) monoclonales. Son frecuentemente secundarias a gammopatías monoclonales. En las CGM tipo II aparecen CG mixtas, con actividad de factor reumatoide (FR) monoclonal, y en las CGM tipo III las CG son policlonales, compuestas por varios tipos de Ig, en los que se puede detectar actividad FR. Dado que en el curso de la CGM es muy frecuente que se desarrolle una hepatitis crónica, desde hace tiempo se venía sugiriendo un posible papel de virus hepatotropos en la patogenia de la enfermedad. La presencia de ARN del virus de la hepatitis C (VHC) en el suero y en mayor concentración en el crioprecipitado, y la detección en tejidos dañados como piel y riñón de ARN-VHC terminaron por afianzar la relación. Por otro lado, se suponía que existía una asociación entre la infección VHC y el desarrollo de linfoma no Hodgkin de células B. Aunque los datos epidemiológicos fueron los que despertaron la sospecha, la existencia de ARN-VHC en los tejidos linfoides apoya esta correlación. Parece ser que el estímulo crónico que el VHC ejerce sobre el sistema inmunitario sería el responsable de las complicaciones autoinmunes y neoplásicas que la infección conlleva. El tratamiento debe ir dirigido a intentar erradicar el VHC, siendo el interferón pegilado junto con ribavirina la primera línea de tratamiento.

Palabras clave: crioglobulinemia, virus de la hepatitis C.

Buezo GF, Fernández-Herrera J. Vasculitis crioglobulinémicas. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(1):1-10.

.....

INTRODUCCIÓN

Las crioglobulinas (CG) son globulinas presentes en el suero que precipitan a temperaturas inferiores a 37° C y se disuelven de nuevo al calentarlo¹. Se trata de un fenómeno *in vitro*, pero el verdadero mecanismo que provoca la crioprecipitación sigue sin conocerse; podría deberse a las características intrínsecas de las inmunoglobulinas o a la interacción entre los distintos componentes del crioprecipitado. Diversas hipótesis han intentado explicar este fenómeno; se ha hablado de modificaciones estructurales en las por-

Correspondencia:
Guadalupe F. Buezo. Hospital Universitario de La Princesa. Diego de León. Madrid.

.....

CRYOGLOBULINEMIA VASCULITIS

Abstract.—Cryoglobulins are immunoglobulins present in the serum, which precipitate at temperatures below 37° C and redissolve on rewarming. Depending on the immunochemical analysis of the cryoglobulins, cryoglobulinemia is classified into three groups: type I cryoglobulins are single monoclonal immunoglobulins; these are frequently associated with monoclonal gammopathies. Type II are mixed cryoglobulins, with a monoclonal component with reumatoid factor activity. Type III are composed of different polyclonal immunoglobulins. Since chronic hepatitis is frequently observed during the clinical course of mixed cryoglobulinemia (MC), a possible role for hepatotropic viruses in the pathogenesis of the disease has long been suggested. The presence of RNA of hepatitis C virus (HCV) in the serum, together with a much higher concentration in the cryoprecipitate, as well as the detection in damaged skin and kidney of RNA-HCV, both confirmed such suspicion. On the other hand, a relationship between VHC and non-Hodgkin lymphoma was also suspected. Epidemiological data supported this suspicion, and the presence of RNA-HCV in lymphoid tissues seemed to confirm it. HCV infection may exert a chronic stimulus on the immune system that would cause immunological and neoplastic disorders associated to this infection. The election treatment should be aimed to try to eradicate the virus, with the pegilated interferon plus ribavirin as the first line of treatment.

Key words: cryoglobulinemia, hepatitis C virus.

.....

ciones variables de las cadenas pesadas y ligeras, disminución en la concentración de ácido siálico, disminución de galactosa en la porción de Fc de la Ig4 y mutaciones de las Ig que provocarían la formación de puentes glucosilados en el dominio CH3^{2,5}. Con frecuencia pueden detectarse pequeñas cantidades de material crioprecipitable en el suero en condiciones normales, sin que tengan ningún significado patológico. Probablemente se deba a interacciones fisiológicas específicas entre las distintas moléculas de las inmunoglobulinas⁶.

La primera descripción de crioglobulinemia (CGM) se hizo en el año 1933 por Wintrobe y Buell en una mujer de 56 años que sufría mieloma múltiple y presentaba fenómeno de Raynaud, púrpura, hepatoesplenomegalia y trombosis en venas de la retina⁷. Lerner y Watson en 1947 acuñan el término crioglobulinemia⁸,

y Meltzer y Franklin en 1966 describen la tríada que caracteriza la entidad: púrpura, artralgias y astenia⁹.

La etiología en algunos casos de CGM resultaba clara e incluía enfermedades hematológicas, alteraciones autoinmunes y ciertas infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias) entre otras¹⁰. Pero existía un gran porcentaje de casos en los que, aunque se sospechaba un posible origen vírico, éste no se conseguía demostrar. No fue hasta la década de los noventa cuando los datos fueron apuntando al virus de la hepatitis C (VHC) como causante de la mayoría de las llamadas crioglobulinemias esenciales. La confirmación de esta relación ha dado un vuelco a la interpretación y el tratamiento de esta entidad.

En este artículo revisaremos el diagnóstico, clasificación y sintomatología de las CGM, y analizaremos el papel del VHC en esta entidad y otras enfermedades relacionadas. Tenemos la gran oportunidad de intentar esclarecer los vínculos que pueden existir entre una infección vírica, diversas alteraciones autoinmunes y alteraciones linfoproliferativas benignas y malignas.

CLASIFICACIÓN

Las CGM pueden ser primarias (esenciales) o secundarias según se asocien o no a algún otro trastorno identificable. Desde el punto de vista de la naturaleza bioquímica de la crioproteína, la clasificación más empleada en la actualidad sigue siendo la propuesta por Brouet et al en 1974¹¹, que debido a su simplicidad y a la buena correlación con las distintas manifestaciones clínicas es de gran utilidad práctica. Contempla tres tipos de CGM. La CGM tipo I representa alrededor del 10%-15% del total, la constituyen CG únicas, compuestas íntegramente por inmunoglobulinas (Ig) monoclonales. Se trata normalmente de IgM y con menor frecuencia de fracciones de IgG. Son habitualmente secundarias a gammapatías monoclonales (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedades de cadenas pesadas o linfomas). A veces el crioprecipitado está formado sólo por cadenas ligeras y se excretan en la orina como crioproteinuria de Bence Jones. En la CGM tipo II, que constituye alrededor del 60% de los casos, aparecen CG mixtas, con actividad de factor reumatoide (FR) monoclonal. En la mayoría de los casos las Ig involucradas son IgG e IgM, siendo esta última la que con mayor frecuencia posee actividad de FR monoclonal. Estas paraproteinemias son secundarias habitualmente a enfermedades linfó o mieloproliferativas, enfermedades autoinmunes y procesos infecciosos, pero también pueden ser primarias. La CGM tipo III representa el 25% restante, y en ella las CG son policlonales, compuestas por varios tipos de Ig, en los que se puede detectar actividad FR. Pueden ser secundarias a enfermedades autoinmunes, proce-

sos infecciosos o inflamatorios de diversos tipos y también pueden ser primarias. En ocasiones se encuentran CG que no encajan correctamente en ninguno de los grupos previamente descritos; de hecho se ha propuesto añadir a la clasificación de Brouet un subtipo II-III que presentaría un componente IgG policlonal y una fracción IgM oligoclonal. Esta microheterogeneidad en el componente IgM podría representar la transición de un tipo III con una fracción IgM-FR policlonal a un tipo II-III con una fracción IgM-FR oligoclonal, y por último a un tipo II con una fracción IgM-FR monoclonal, demostrándonos que se trata de un fenómeno dinámico y no de compartimentos estanco¹².

Se ha demostrado una mayor frecuencia del subtipo IgG3, que parece tener un mayor poder criogénico, tal vez debido a la facilidad para interactuar entre fracciones Fc-Fc¹³.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CGM se hace en el laboratorio y se basa en la presencia de las CG en el suero. La prueba descrita hace más de 50 años por Wintrobe y Buell⁷ es la piedra angular para establecer el diagnóstico de la entidad. Ciertos anticoagulantes como la heparina y el fibrinógeno pueden causar crioprecipitados que condicionan falsos positivos, por lo que la extracción de sangre se realizará en un tubo sin anticoagulante, previamente calentado a 37° C. De ahí se transfiere a un recipiente a la misma temperatura para que el proceso de coagulación ocurra a la temperatura corporal. Deben transcurrir por lo menos dos horas antes de hacer la separación del suero. Existe una variante de esta prueba, el método de McLeod y Sassetto diseñado en 1984¹³, que permite investigar simultáneamente CG e hipocrioglobulinas (hipo-CG). Se trata de CG que sólo pueden identificarse cuando el suero se hace hipotónico al mezclarlo en proporción 1:1 con agua destilada. Después de preparar dos tubos para el estudio de las CG, uno con suero y otro con suero hipotónico, incubamos a 4° C durante al menos 72 horas y se investiga el precipitado tras centrifugación (1.000 g durante 10 minutos a 4°). Posteriormente el crioprecipitado se separa, se lava y analiza para determinar el tipo y la cantidad de CG e hipo-CG. Para determinar el tipo se emplean métodos de inmunodifusión o inmunoelectroforesis con sueros anti-IgG, IgM o IgA. Para la cuantificación pueden emplearse métodos colorimétricos o cuantificación del volumen del crioprecipitado (criocrito). Una vez que se ha registrado la presencia de un crioprecipitado es importante recalentarlo a 37° C, ya que muchos sueros normales forman precipitados irreversibles, mientras que las verdaderas CG son nuevamente solubles. El método descrito por McLeod y Sassetto es dos veces más sensible que los métodos convencionales. El estu-

dio de las hipo-CG es particularmente importante en casos en los que, a pesar de cuadros clínicos sugestivos de CGM, no es posible identificar la crioproteína por el método habitual.

OTROS ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los pacientes con CGM tipo I presentan alteraciones de laboratorio secundarias a la enfermedad hematológica de base como anemia y otras citopenias, hipercalemia, hiperproteinemia, paraproteinemia monoclonal, retención nitrogenada, hiperviscosidad contra otros. Los pacientes con CGM mixta pueden presentar anemia en dos de cada tres casos; la leucopenia y trombocitopenia son habitualmente secundarias al tratamiento. Puede haber anticuerpos antieritrocitarios y antiplaquetarios, y es frecuente la hipergammaglobulinemia. El FR está muy elevado. Las cifras de actividad total del complemento hemolítico se encuentran disminuidas en el 80% de los casos, así como los componentes C3 y C4, siendo a veces el C4 indetectable. La velocidad de sedimentación globular se encuentra anormalmente elevada en el 70% de los casos.

El examen histológico de médula ósea presenta una imagen histopatológica característica con acumulaciones focales de linfocitos y un número aumentado de células plasmáticas¹⁴.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de las CGM es enormemente heterogéneo según el tipo de CGM y la enfermedad de base relacionada con su desarrollo.

La CGM tipo I, como ya hemos comentado previamente, se asocia de manera casi invariable a enfermedades hematológicas linfoproliferativas como mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedades de cadenas pesadas o linfomas. Dominan los síntomas de la enfermedad de base. Los síntomas de la CGM dependerán del síndrome de hiperviscosidad, propio de cualquier paraproteinemia, que incluye fenómenos vasooclusivos arteriales, hemorragias, insuficiencia cardíaca congestiva, necrosis isquémica distal, úlceras periféricas, fenómeno de Raynaud, cefalea y otros. En general, cuando la CGM tiene un componente monoclonal IgM, las manifestaciones de hiperviscosidad son más severas que cuando se trata de IgG o IgA, con la excepción del subtipo IgG3 y algunas formas de IgA que, dada su tendencia a polimerizar, pueden tener una sintomatología de hiperviscosidad muy florida.

La CGM mixta (tipo II y III) se comporta como una enfermedad mediada por complejos inmunes (CI), capaces de activar el sistema del complemento, tanto por la vía clásica como por la vía alternativa, lo que explica la alta frecuencia de hipocomplementemia en

TABLA 1. SINTOMATOLOGÍA OBSERVADA EN LA CRIOGLOBULINEMIA MIXTA

<i>Síntomas y signos</i>	<i>Porcentaje aproximado</i>
Púrpura	90
Hepatomegalia	70
Artralgia	60
Astenia	60
Esplenomegalia	50
Fenómeno de Raynaud	40
Polineuropatía	36
Hipertensión	35
Úlceras en piernas	30
Pápulas y pústulas	10
Edema en miembros inferiores	8
Pericarditis	4
Fibrosis pulmonar	3
Urticaria por frío	3
Síndrome de hiperviscosidad	2
Vasculitis intestinal y dolor abdominal	1

estos pacientes, como ya hemos comentado. Los pacientes podrán presentar la sintomatología típica de una vasculitis sistémica mediada por CI (tabla 1), además de los propios de la enfermedad de base. Como comentamos con anterioridad, son secundarias habitualmente a enfermedades linfo o mieloproliferativas, enfermedades autoinmunes y procesos infecciosos, pero también pueden ser primarias. Con mucha frecuencia las lesiones cutáneas o los fenómenos vasomotores son las manifestaciones iniciales de la CGM. La púrpura es, sin lugar a dudas, la manifestación más frecuente y característica. Se trata de brotes recurrentes de lesiones purpúricas palpables, que comienzan en miembros inferiores, pero que pueden afectar tronco, extremidades superiores y más raramente la cara (figs. 1, 2 y 3). Los brotes pueden precederse de sensación de picor, pero no de auténtico dolor. Duran de 3 a 10 días y dejan huellas de hiperpigmentación. En uno de cada tres pacientes aparecen úlceras en piernas, casi siempre asociadas a púrpura, que frecuentemente se localizan en los maléolos¹⁰.

El fenómeno de Raynaud es también muy frecuente. Afecta generalmente a manos y pies, pero también puede afectar a las orejas, los labios y la nariz. En ocasiones es la manifestación inicial de la CGM.

Los síntomas articulares se presentan en más del 50%. Ocurren preferentemente en manos (interfalángicas y metacarpofalángicas), rodillas y con menos frecuencia en tobillos y codos¹⁴. La distribución de las artralgias es simétrica y no migratoria, y no suele asociarse a una verdadera artritis.

La afectación del sistema nervioso varía en la literatura, pero para algunos supera el 50%. Las manifestaciones neurológicas son primordialmente de distribución periférica, y podemos encontrar neuropatías



Fig. 1.—Lesiones purpúricas en miembros inferiores de un paciente con crioglobulinemia tipo II e infección por virus de la hepatitis C de reciente aparición.

distales de carácter leve probablemente secundarias a infartos de la microcirculación (*vasa nervorum*), con déficit neurológico muy discreto y mononeuritis múltiples, neuropatías sensitivas y motoras graves asociadas con frecuencia a vasculitis cutáneas necrotizantes que afectan principalmente a los miembros inferiores. La afectación del sistema nervioso central es excepcional^{14,15}.

La afectación hepática la encontramos en casi un 70% de los pacientes diagnosticados de CGM^{16,17}. El estudio anatomopatológico mediante biopsia hepática transcutánea revela una gran variedad de alteraciones, que van desde cambios mínimos de microesteatosis, agregados linfoides portales, hiperplasia de las células sinusoidales, focos de agregados linfomonocitarios intralobulares y necrosis celular intralobular, hasta imágenes de hepatitis crónica activa franca con o sin cirrosis. Dos tercios de los pacientes tienen algún dato analítico que hace sospechar la afectación hepática, como aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de las transaminasas, u otros.

La nefropatía varía según las estadísticas entre un 20%-40% de los casos. La manifestación más frecuente



Fig. 2.—Lesiones purpúricas en dorso del pie en paciente con crioglobulinemia tipo III e infección por virus de la hepatitis C.

es la proteinuria de grado variable, seguida de hematuria, leucocituria, edema e hipertensión. El cuadro histológico más frecuente corresponde a una glomerulonefritis membranoproliferativa¹⁸.

Desde el punto de vista anatomopatológico podemos encontrar hallazgos histológicos típicos de vasculitis leucocitoclástica o signos de poliarteritis nudosa (PAN). El momento más adecuado para realizar la biopsia es a las 24 a 48 horas de la aparición de las lesiones. En la vasculitis leucocitoclástica hay afectación de vaso pequeño (arteriolas, vénulas y capilares) y la arquitectura vascular está alterada por un infiltrado inflamatorio mixto que rodea los vasos e incluso penetra en ellos (fig. 4). Las células endoteliales se muestran prominentes y la presencia de leucocitoclasia y extravasación hemática puede completar el cuadro. Debemos recordar que la leucocitoclasia es un dato no específico, que simplemente revela un infiltrado neutrofilico importante y puede verse en otras entidades como el síndrome de Sweet o diversas infecciones cutáneas. La PAN afecta vasos medianos y pequeños, con presencia de necrosis fibrinoide y un infiltrado inflamatorio mixto de monocitos, linfocitos y polimorfonucleares neutrófilos que interrumpen y borran la arquitectura vascular (fig. 5)¹⁹. La presencia de trombos de aspecto hia-



Fig. 3.—Paciente varón con crioglobulinemia tipo II, infección por el virus de la hepatitis C y linfoma de células B no filiado con lesiones purpúricas en tronco y zona axilar.

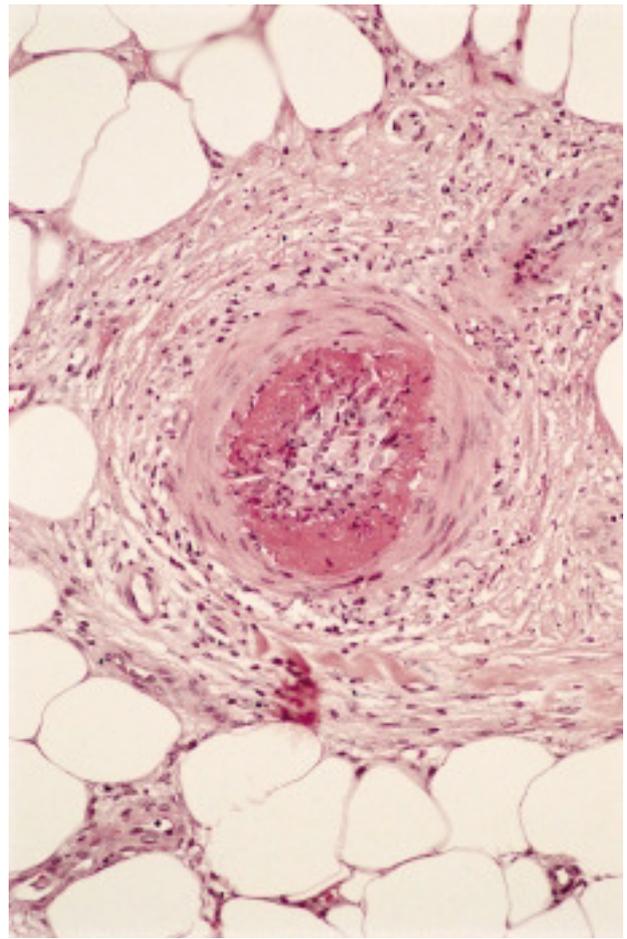


Fig. 5.—Cambios histológicos diagnósticos de panarteritis nodosa en paciente con crioglobulinemia tipo II e infección por virus de la hepatitis C.

lino, eosinófilos, PAS positivos, ocluyendo la luz de los vasos, aunque muy típica, no es muy frecuente salvo en la CGM tipo I (fig. 6), en la que coinciden con criocritos muy elevados, mientras que las alteraciones de vasculitis, especialmente en las CGM

tipo II, son más frecuentes con criocritos bajos. Este fenómeno continúa aún sin explicación, aunque parece deberse a la capacidad intrínseca de los inmunocomplejos de activar el complemento *in situ*.

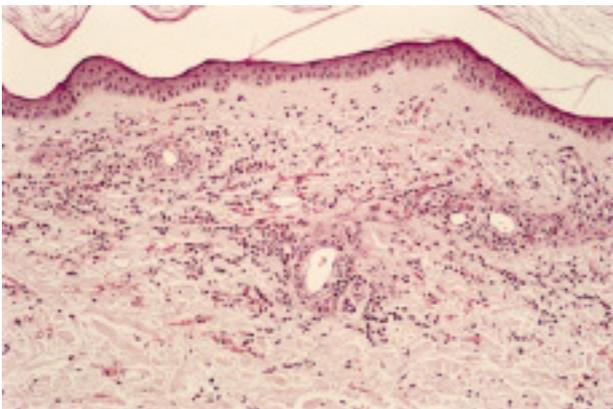


Fig. 4.—Típicos hallazgos histológicos de vasculitis leucocitoclástica.

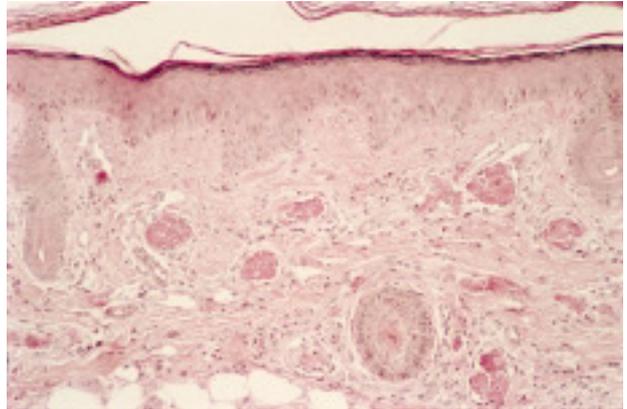


Fig. 6.—Vasos ocluidos por trombos eosinófilos de aspecto hialino, característicos de las crioglobulinemias.

CRIOGLOBULINEMIA Y VIRUS DE LA HEPATITIS C

Dado que en el curso de la CGM es muy frecuente que se desarrolle una hepatitis crónica, desde hace tiempo se venía sugiriendo un posible papel de virus hepatotropos en la patogenia de la enfermedad. En un principio se sospechó del virus de la hepatitis B²⁰, alentados por la asociación de este virus con otro tipo de vasculitis, la PAN que había quedado constatada en la década de los setenta²¹. Sin embargo, esta sospecha no llegó a confirmarse más que en un pequeño porcentaje de los casos (menos de un 5%). Tras el descubrimiento del VHC como el mayor responsable de las hepatitis no A no B, las investigaciones se dirigieron hacia este nuevo virus. Numerosos estudios epidemiológicos sugerían un papel importante del virus en la patogenia de la enfermedad²².

El VHC es un virus ARN de cadena simple y una nucleocápside que está dentro de una envoltura formada por las membranas del huésped en la que se insertan diversas glucoproteínas del virus. Su estructura es típica de los flavivirus²³. Es el causante de la mayor parte de las hepatitis agudas y crónicas. Se contrae principalmente por vía parenteral (transfusiones, adictos a drogas intravenosas, profesionales médicos, transmisión sexual y, en mucho menor grado, transmisión vertical). Se calcula que el 3% de la población mundial está infectada por el VHC. Además, la incidencia anual estimada de nuevos casos de infección por VHC es de 28.000 nuevos casos por año²³.

La sospecha de una posible relación entre la CGM y el VHC se apoyaba en que la prevalencia de anticuerpos anti-VHC en pacientes con CGM era muy elevada, si bien sorprendía que aunque la infección por VHC se distribuía de manera bastante homogénea en el mundo, el desarrollo de CGM asociada al VHC presentaba gran heterogeneidad geográfica²⁴. Esto parece indicar que determinados genotipos puedan ser los responsables, y que factores genéticos y medioambientales deban actuar como cofactores para el desarrollo de la enfermedad²⁵. Actualmente siguen siendo desconocidos esos posibles factores coadyuvantes. Se ha relacionado el HLA-DR11 como posible factor predictivo y coadyuvante del posible desarrollo de vasculitis crioglobulinémica en pacientes infectados por el virus. Asimismo parece que el HLA-DR7 protege frente al desarrollo de la misma²⁶.

Además de los datos epidemiológicos que acabamos de comentar, la relación entre el VHC y la CGM viene avalada por una serie de hechos. La alta prevalencia de ARN-VHC en pacientes con CGM, con una concentración del genoma del virus mucho mayor en el crioprecipitado que en el sobrenadante²⁷. Sin embargo, esta correlación no se demuestra con los títulos de anticuerpos que son iguales en las dos fases. Esto parece indicar que hay un exceso de anticuerpos

en relación con las partículas víricas y las proteínas víricas. El crioprecipitado también contiene la mayoría de los antígenos conocidos (core, E1, E2, NS3, NS4, NS5) y sus anticuerpos correspondientes. Por otra parte, la IgG diana del factor reumatoide va dirigida contra proteínas de VHC. Es interesante conocer que la actividad anti-VHC en los complejos inmunes va dirigida tanto contra las proteínas de la superficie del virus como contra las enmascaradas por la cápside²⁸. Finalmente, se ha detectado ARN del VHC en tejidos dañados por la enfermedad como piel y riñón mediante técnicas de inmunohistoquímica e hibridación in situ, lo que avala un papel directo del virus en la formación de los complejos inmunes responsables del daño de los distintos órganos en la CGM^{29, 30}.

VHC Y AUTOINMUNIDAD

En los individuos infectados por el VHC se ha observado un gran número de alteraciones inmunitarias que apuntan a que el virus sea el responsable de distintas enfermedades inmunes hepáticas y extrahepáticas. En la **tabla 2** se recogen las principales enfermedades que han sido asociadas con este virus. Las enfermedades autoinmunes tiroideas son la enfermedad más frecuente en estos pacientes, especialmente la enfermedad de Hashimoto. La sialoadenitis no se asocia al síndrome de Sjögren típico, pues no presenta xeroftalmia ni anticuerpos anti-Ro (SSA).

También en pacientes afectos de púrpura trombocitopénica autoinmune se ha encontrado una prevalencia alta de VHC.

Los autoanticuerpos son muy frecuentes en estos pacientes. Se detectan anticuerpos antinucleares, contra la porción Fc de la IgG (FR), anticardiolipinas, antimusculo liso o antitiroideos en el 40% a 65% de los afectados^{31, 32}. Estos anticuerpos se detectan a títulos bajos, salvo el FR y no parecen influir en la presentación clínica de la enfermedad, en el curso de la

TABLA 2. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Enfermedades cutáneas

- Liquen plano
- Urticaria
- Eritema nudoso
- Prurito
- Porfiria cutánea tarda
- Poliarteritis nodosa
- Eritema multiforme

Otras enfermedades

- Tiroiditis
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Miastenia gravis
- Sialoadenitis
- Diabetes mellitus

infección, ni en la respuesta al tratamiento, aunque en ocasiones pueden conducir a errores diagnósticos. Si bien la presencia de anticuerpos autoinmunes no se considera contraindicación para la terapia antivírica, sí se sabe que los títulos de anticuerpos pueden empeorar durante el tratamiento con interferón. Ciertas enfermedades autoinmunes pueden exacerbarse durante el citado tratamiento.

ALTERACIONES LINFOPROLIFERATIVAS Y VHC

Se han publicado numerosos artículos que asocian la infección por VHC con el desarrollo de linfomas no Hodgkin (LNH) de células B^{33,34}. La prevalencia de este tipo de linfomas es mucho mayor en individuos infectados por el virus que en la población sana; asimismo, la prevalencia de infección por VHC es mucho mayor en pacientes con LNH que en poblaciones con otras enfermedades linfoproliferativas o que la población control. Se han identificado dos tipos de LNH asociado a la infección por el VHC, los LNH en pacientes con CGM, que afectan a la médula ósea y tienen un curso relativamente benigno, aunque ocasionalmente evolucionan a un fenotipo agresivo, y los LNH no asociados a CGM, que no afectan la médula ósea y suelen ser muy agresivos desde el inicio.

Se calcula que los linfomas francos aparecen en un 5%-10% de los pacientes con CGM y VHC³⁵.

El VHC es un virus hepatotropo y linfotropo. Se encuentra de forma activa o latente en los linfocitos periféricos de pacientes con hepatitis C³⁶. Probablemente la infección de tejidos linfoides represente un reservorio para el VHC que contribuye a la persistencia del mismo, pero además las múltiples cuasiespecies del virus le permiten escapar de la vigilancia inmunitaria. Por otro lado se han detectado proteínas y partículas replicativas del virus en linfocitos periféricos y en biopsias de tejidos de pacientes que sufren linfomas mediante inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación *in situ*³⁷.

A pesar de estos datos, la relación sigue siendo tema de debate. Existe una gran variabilidad geográfica en el desarrollo de LNH en pacientes con VHC, lo que contrasta con la distribución homogénea de la infección por el virus en las distintas áreas. Ello indica que deben existir otros factores, genéticos o ambientales, que influyan en el desarrollo del linfoma. Además, el VHC no necesita para su replicación una cadena intermedia de ADN, por lo que las secuencias víricas del genoma no se pueden integrar en el genoma del huésped. El mecanismo, por tanto, sería a través de un estímulo crónico sobre el sistema inmune, que facilitaría el desarrollo y selección de clones anormales.

Los pacientes con CGM presentan con relativa frecuencia infiltrados linfoides en hígado y en médula

ósea, que algunos autores han denominado «linfomas tempranos». Éstos, a diferencia de los linfomas verdaderos, tienden a permanecer estables durante décadas y sólo en un 10% de los casos evolucionan a auténticos tumores. Pensamos que el nombre de trastorno linfoproliferativo de significado incierto es más adecuado para estos casos.

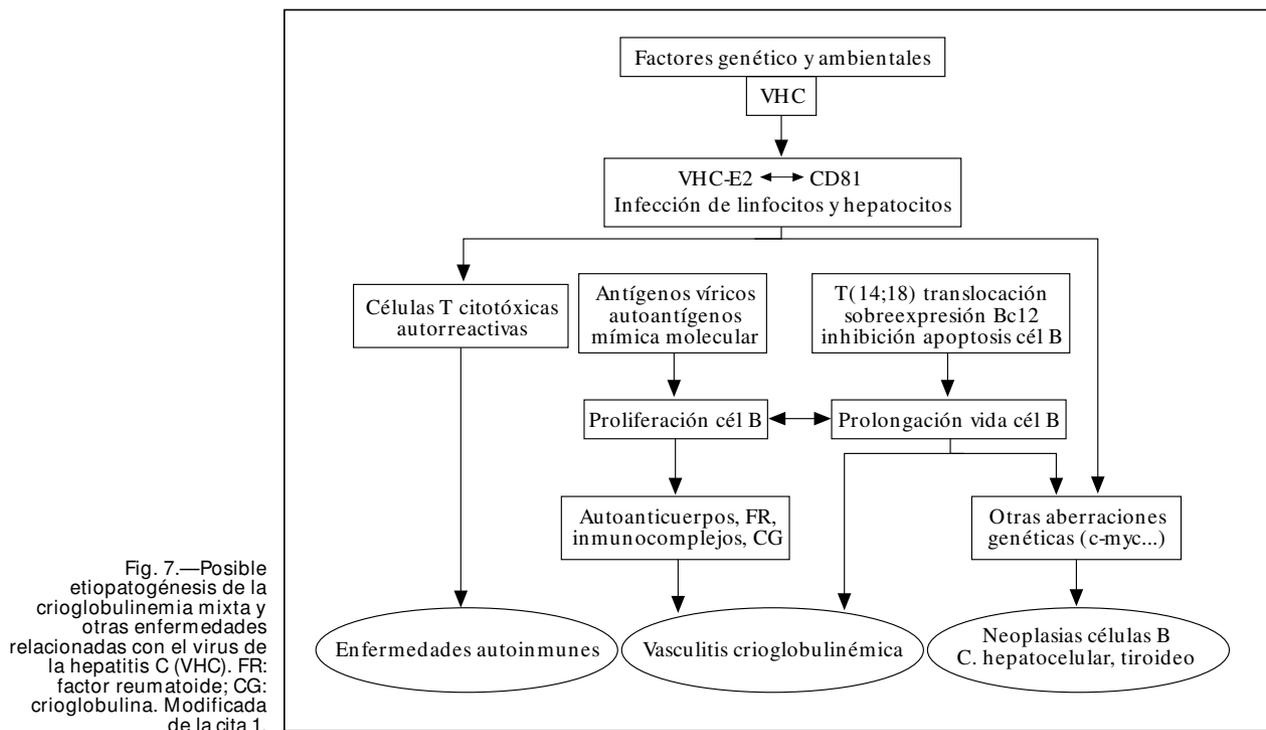
POSIBLE ETIOPATOGENIA DE LA CGM Y OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL VHC

La infección del VHC tiene una distribución geográfica muy homogénea; sin embargo, no ocurre así con el desarrollo de la CGM y otras enfermedades relacionadas. Por ello deben existir otros factores implicados en la etiopatogenia que actúen como coadyuvantes y que desencadenen la serie de eventos que a continuación vamos a comentar.

Se acepta de forma general que el virus permanece indefinidamente en el huésped de manera latente o en fase muy lenta de replicación. Se han detectado en el laboratorio secuencias de genoma en ausencia de proteínas víricas en las células B de pacientes con CGM, mientras que no ocurre así en pacientes no crioglobulinémicos. Esto demuestra que estas células no permiten la infección por VHC y su replicación, con lo cual la progresión maligna no está directamente relacionada con el virus³⁸.

Parece que la proteína E2, situada en la envoltura del virus, interacciona con la proteína CD81, presente tanto en linfocitos como hepatocitos³⁹. La CD81 es una proteína de superficie que está compuesta por CD21, CD19 y Leu 13. Por otro lado, es frecuente encontrar la traslocación T (14;18)⁴⁰ en los individuos infectados y con CGM. La activación del protooncogén *bcl2* llevaría a la inhibición de la apoptosis, con lo que prolongaría la vida de las células⁴¹. El trastorno en el *bcl2* explicaría en parte la expansión de células B y la gran producción de anticuerpos de estos pacientes, incluyendo el FR y la formación de numerosos inmunocomplejos, algunos de ellos crioprecipitables. Como consecuencia, se desarrollarían distintas enfermedades autoinmunes (hepatitis autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática [PTI], porfiria cutánea tarda, glomerulonefritis, tiroiditis, etc.). La prolongación de la vida de las células B las llevaría a poder sufrir mutaciones genéticas que conducirían al desarrollo de linfomas y otras enfermedades neoplásicas como el carcinoma hepatocelular o el cáncer de tiroides (fig. 7).

Por otra parte, se ha demostrado que las células pluriipotenciales CD34+ presentan tanto secuencias del genoma vírico como proteínas. Dado que estas células son capaces de originar todas las líneas celulares sanguíneas, incluyendo los linfocitos B, monocitos y



macrófagos, pueden ser el primer sitio de infección y transmitirla posteriormente a su progenia. Además, estas células pluripotenciales se han encontrado en el hígado. Las células pluripotenciales podrían infectarse primeramente en el hígado y desde allí migrar para formar reservorios extrahepáticos en médula ósea o timo, y actuar como células presentadoras de antígeno⁴².

TRATAMIENTO

El curso clínico, tratamiento y pronóstico en las CGM tipo I dependen de la enfermedad subyacente. Como mencionamos previamente, en casi todos los casos se asocian a enfermedades linfoproliferativas (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström o leucemia linfocítica crónica), por lo que el tratamiento irá dirigido a la enfermedad causante, que suele tratarse con combinaciones de agentes alquilantes (clorambucil o melfalán) y prednisona. Dado que en estos pacientes el síndrome de hiperviscosidad es el hecho principal, la plasmaféresis junto con el tratamiento antes mencionado es la línea de actuación general⁴³.

En el caso de las CGM mixtas tipo II y III podremos tratar la enfermedad desde el punto de vista etiológico, patogénico o sintomático. Es muy importante un correcto estudio del paciente, buscando si existe asociación al VHC, si encontramos alteraciones autoinmunes, y la posibilidad de enfermedades neoplásicas, principalmente linfomas.

Antes del descubrimiento de la asociación entre la CGM y el VHC se utilizaban la prednisona y los fármacos citotóxicos como ciclofosfamida y clorambucil como terapia de mantenimiento en pacientes con enfermedad de lenta evolución, aunque se dudaba si realmente era beneficiosa, salvo en los casos de enfermedad subyacente tratable. Actualmente, la terapia agresiva en el pequeño grupo de pacientes con CGM todavía idiopática se reserva para pacientes con enfermedad severa y de evolución aguda, que se manifiestan con fallo renal, necrosis distal o neuropatía avanzada. En ellos, la plasmaféresis junto con esteroides intravenosos, seguido de prednisona oral y ciclofosfamida es la pauta habitual. También se utiliza la aféresis con criofiltración, que consigue eliminar de manera selectiva las crioproteínas⁴⁴. No se administrará interferón (IFN) en primera instancia, pues las alteraciones autoinmunes asociadas y los fenómenos de vasculitis pueden exacerbarse.

En los pacientes con CGM mixta asociada al VHC siempre deberemos intentar erradicar el virus, dado que es el factor desencadenante y el responsable de todas las posibles complicaciones autoinmunes y neoplásicas según referimos anteriormente. La eficacia del IFN en el tratamiento de la CGM se conocía antes de que se descubriera su estrecha relación con el VHC. El IFN alfa 2a o alfa 2b han sido la base del tratamiento desde un principio. La pauta más habitual era la de tres millones de unidades tres veces por semana durante un año⁴⁴, con lo que se conseguían buenos resultados en aproximadamente el 50% de los casos. En ocasiones se asociaba con 16 mg de prednisolona en los 4 días

restantes, pero esto no aumentaba el porcentaje de respondedores, aunque sí se conseguía una respuesta más temprana y duradera que con el IFN solo⁴⁵. Estos efectos se pueden deber a la modulación de los esteroides sobre las quemocinas postinflamatorias inducidas por el IFN-alfa. Actualmente se sabe que la frecuencia de remisiones que consigue la prednisona sola no asociada al IFN es igual a la conseguida con tratamiento placebo, y que los niveles de ARN-VHC aumentan con este tratamiento, lo que parece sugerir que los corticoides favorecen la replicación vírica, al igual que ocurre con otras enfermedades de tipo vírico.

El efecto terapéutico del IFN va ligado directamente a la inhibición de la replicación vírica⁴⁶. Los niveles de ARN-VHC se tornan indetectables y van seguidos de normalización de las transaminasas y reducción del criocrito. Probablemente se deba a la disminución de antígenos disponibles para la formación de complejos inmunes, con lo que el sistema reticuloendotelial es capaz de un mejor aclaramiento de los mismos. La eficacia del IFN es limitada, sobre todo en determinados genotipos (1a y 1b). Niveles bajos de ARN-VHC predicen una respuesta favorable, mientras que el criocrito y los niveles de FR no son significativos. La regla es la recaída tras unos meses de suspender la terapia. El 80% de los respondedores recaen en los siguientes 6 meses tras cesar el tratamiento. Actualmente se utiliza la asociación de IFN-alfa con ribavirina, un nucleósido con actividad antivírica contra virus ADN y ARN. Existen pocos estudios sobre la eficacia de esta asociación en pacientes con VHC y CGM, pero sí se han constatado sus beneficios en pacientes con infección crónica por VHC⁴⁷. El porcentaje de respondedores es mayor, el tiempo en conseguir la remisión menor y el período libre de síntomas tras suspender la terapia mayor. El fármaco está contraindicado en pacientes con enfermedad isquémica y/o fallo renal⁴⁸.

Sin embargo, no todos los síntomas que componen esta heterogénea enfermedad mejoran con el IFN y ribavirina; las úlceras cutáneas, la neuropatía y ciertos casos de fallo renal pueden incluso empeorar con el tratamiento. El potencial antiangiogénico del IFN podría dificultar y retrasar la curación de las lesiones isquémicas.

Una nueva formulación del IFN, el IFN pegilado, parece ofrecer mejores resultados que la fórmula clásica. Una modificación en su molécula consigue grandes cambios en el metabolismo del fármaco, prolonga su vida media y mantiene niveles eficaces en sangre durante más tiempo, lo que permite su administración una sola vez a la semana. Esto reduce la replicación vírica que tenía lugar con el IFN clásico en los días libres de tratamiento⁴⁹. Además no se pierde en los pacientes sometidos a diálisis.

En los pacientes con CGM mixta asociada a VHC que no respondan al tratamiento anterior y que estén

sintomáticos deberemos considerar plasmaféresis, esteroides, dieta pobre en antígenos e inmunosupresores, principalmente ciclofosfamida, para aliviar los síntomas.

En el futuro esperamos el desarrollo de una vacuna contra el virus, o el desarrollo de un bloqueante del receptor para la proteína E2, que impida su unión a la proteína CD81 y evite las numerosas complicaciones autoinmunes y neoplásicas que conlleva. Por último, se espera la aparición del rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55(1):4-13.
2. Lospalluto J, Dorward B, Miller W Jr. Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7S gamma globulin. *Am J Med* 1962;32:142-5.
3. Middaugh CR, Litman GW. Atypical glycosylation of an IgG monoclonal cryoimmunoglobulin. *J Biol Chem* 1987; 262:3671-3.
4. Tomana M, Schrohenloher RE, Koopman WJ. Abnormal glycosylation of serum IgG from patients with chronic inflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 1988;31:333-8.
5. Shlomchik M, Masceli M, Shan H. Anti-DNA antibodies from autoimmune mice arise by clonal expansion and somatic mutation. *J Exp Med* 1990;171:265-92.
6. Maire MA, Mittey M, Lambert PH. The presence of cryoprecipitable immunoglobulins in normal human sera may reflect specific molecular interactions. *Autoimmunity* 1989;2:155-64.
7. Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud disease. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1933; 52:156-60.
8. Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins. Unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin. *Am J Med Sci* 1947;214:410-6.
9. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia - a study of 29 patients. *Am J Med* 1966;40:828-31.
10. Gorevic Peter D, Kassab Hannah J, Levo Y, Khon R, Meltzer M. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980;69:287-308.
11. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.
12. Musset L, Diemert MC, Taibi F, Thi Houng Du L, Cacoub P, Leger JM. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. *Clin Chem* 1992;38:798-802.
13. McLeod BC, Sassetto RJ. Hypocryoglobulins. *Arch Intern Med* 1984;144:1381-5.
14. Dammaco F, Sansonno D, Piccoli FA, Tucci R, Racanelli V. The cryoglobulins: an overview. *Europ J Clin Inv* 2001; 31:628-38.
15. Khella SL, Frost S, Hermann GA, Leventhal L, Whyatt S, Sajid MA. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and vasculitis neuropathy. Treatment with interferon

- alpha. Case report and review of the literature. *Neurology* 1995;45:407-11.
16. Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D, Franklin EC. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977; 297:946-7.
 17. Dammarco F, Sansonno D. Antibodies to hepatitis C virus in essential mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Immunol* 1998;87:352-6.
 18. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C. Hepatitis C virus related proteins in kidney tissue from hepatitis C infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1997;25:1237-41.
 19. Stone JH, Nousari HC. Essential cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:23-34.
 20. Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977;296:1501-4.
 21. Gocke DJ, Hsu K, Morgan C. Association between polyarteritis nodosa and australian antigen. *Lancet* 1970; 2:1149-53.
 22. Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O, Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:29-35.
 23. Pascual M, Perrin L, Giostra E. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Disease* 1990; 162:569-70.
 24. Ferri C, La Civita L, Longombardo G. Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:399-405.
 25. Zignego AL, Ferri C, Giannini C. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1996;124:31-4.
 26. Ossi E, Bordin MC, Businaro MA. HLA expression in type II mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:91-3.
 27. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-5.
 28. Sansonno D, Iacobelli AR, Cornachiulo V, Lauletta G, Di Stasi M, Gatti P. Immunochemical and biomolecular studies of circulating immunocomplexes isolated from patients with acute and chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Clin Invest* 1996;26:465-75.
 29. Agnello V, Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1997;40:2007-15.
 30. Durand JM, Kaplanski G, Richard MA. Cutaneous vasculitis in a patient infected with hepatitis C virus: detection of with hepatitis C virus RNA in the skin by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1993;128:359-60.
 31. Clifford BD, Donahue D, Smith L. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;21:613-7.
 32. Cacoub P, Musset L, Amoura Z. Anticardiolipin, anti-beta 2 glycoprotein I, and antinucleosome antibodies in hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1997;24:2139-46.
 33. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL. Hepatitis C virus infection in patients with non Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994;88:392-4.
 34. Izumi T, Sasaki R, Tsunoda S. B-cell malignancy and hepatitis C virus infection. *Leukemia* 1997;11:516-8.
 35. Gorevic PD, Frangione B. Mixed cryoglobulinemia cross-reactive idiotypes: implications for the relationship of MC to rheumatic and lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol* 1991;28:79-94.
 36. Ferri C, Monti M, La Civita L. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993;82:3701-4.
 37. Sansonno D, De Vita S, Cornachiulo V. Detection and distribution of hepatitis C related proteins in lymph nodes of patients with type II cryoglobulinemia and neoplastic and non neoplastic lymphoproliferation. *Blood* 1996; 88:4638-45.
 38. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Racanelli V, D'Amore FP, Lauletta G. The lymphoid system in hepatitis C virus: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia and over-B-cell malignancy. *Semin Liver Dis* 2000;20:153-66.
 39. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S. Binding to hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282:938-41.
 40. Zignego AL, Giannelli F, Marrocchi ME. T (14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2000;31:474-9.
 41. Zignego AL, Giannelli F, Marrocchi F. Frequency of bcl2 rearrangement in patients with mixed cryoglobulinemia and HCV positive liver diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15:711-2.
 42. Crosbie OM, Reynolds M, McEntee G, Traynor O, Hegarty JE, O'Farrelly C. In vitro evidence for the presence of hematopoietic stem cells in the adult human liver. *Hepatology* 1999;29:1193-8.
 43. Siami FS, Siami GA. Cryofiltration apheresis in the treatment of cryoprecipitate induced diseases. *Ther Apher* 1997;1:58-62.
 44. Kiyomoto H, Hitomi H, Hosotani Y, Hashimoto M, Uchida K, Kurokouchi K. The effect of combination therapy with interferon and cryofiltration on mesangial proliferative glomerulonephritis originating from mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection. *Ther Apher* 1999; 3:329-33.
 45. Sansonno D, Cornachiulo V, Gatti P, Dammacco F. Circulating levels and liver tissue distribution of intercellular adhesion molecule 1 during beta-interferon therapy of hepatitis C virus-associated chronic active liver disease. *Int J Clin Lab Res* 1992;22:100-5.
 46. Frankel AH, Singer DR, Winearls CG. Type II essential mixed cryoglobulinemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992;82:101-5.
 47. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G. Randomised trial of IFN alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
 48. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon alpha. *J Rheumatol* 2000;27:2172-8.
 49. Schafer DF, Sorrell MF. Conquering hepatitis C, step by step. *N Engl J Med* 2000;343:1723-4.