

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

17

CRIOGLOBULINEMIA Y ENFERMEDAD RENAL

Capítulo
17

CROCILOGUEMIA Y ENFERMEDAD RENAL

CRIOGLOBULINEMIA Y ENFERMEDAD RENAL

Dr Gilberto Manjarres Iglesias,

Especialista en Medicina Interna Universidad de Antioquia, Profesor Asistente Universidad de Caldas

Dra Monica Sierra Lebrun,

Especialista en Medicina Interna Universidad de Antioquia

Dr Cesar A Restrepo Valencia,

Internista Nefrólogo, Profesor Asociado Universidad de Caldas

Las crioglobulinemias son enfermedades caracterizadas por la presencia de inmunoglobulinas y componentes del complemento circulantes en suero y plasma que se precipitan a temperaturas inferiores a los 37 grados centígrados (crioglobulinas). Pueden detectarse en individuos normales a bajas concentraciones, pero en presencia de altos niveles séricos se tornan patológicas, dando lugar a vasculitis de pequeño y mediano tamaño debido a depósitos de complejos inmunes que contiene crioglobulinas.

Las crioglobulinemias, son clásicamente clasificadas según el esquema de Brouet, el cual utiliza el carácter mono o policlonal de la crioglobulina identificada:

TABLA. Clasificación y correlación clínica de las crioglobulinemias

Tipos y Composición	Enfermedades asociadas
Tipo I. Crioglobulinemia monoclonal IgM, IgG o IgA, representa el 5-25% de los casos	Mieloma múltiple, Macroglobulinemia de Waldenström, Leucemia linfocítica crónica, Gammopatía monoclonal idiopática, Desórdenes linfoproliferativos
Tipo II. Crioglobulinemia mixta Esencial IgM o IgA (monoclonal) e IgG (policlonal) con actividad factor reumatoideo, representa el 30-40% de los casos	Infecciones Virales persistentes: VHC Neoplasias: leucemia linfocítica crónica, linfoma difuso, neoplasia linfocítica B esencial
III. Crioglobulinemia mixta policlonal IgM e IgG, representa el 30-40% de los casos	Infecciones Virales: VHB, VHC, virus Epstein Barr, citomegalovirus. Bacterianas: endocarditis, lepra, glomerulonefritis postestreptocócica. Parasitarias: esquistosoma, toxoplasmosis, malaria. Desorden Autoinmune: LES, Artritis reumatoidea, desórdenes linfoproliferativos. Enfermedad hepática crónica

CRIOGLOBULINEMIAS TIPO I: Cursa con altos niveles de crioglobulinas monoclonales, lo cual favorece su precipitación más rápidamente en frío generando hiperviscosidad del plasma causando obstrucción de vasos sanguíneos o más raramente vasculitis mediada por depósitos de complejos. A nivel renal puede generarse insuficiencia renal por enfermedad trombotica, síndrome nefrótico y hematuria asintomática, con o sin disminución de la función renal. El daño renal es especialmente común si las concentraciones de crioglobulinas exceden 1 g/dL. La microscopia de luz revela glomerulopatía noinflamatoria y trombos hialinos.

CRIOGLOBULINEMIA TIPO II: De estudios realizados en Italia, Estados Unidos y Japón, la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) asociada con crioglobulinemia tipo II es el tipo predominante de glomerulonefritis y se asocia a infección crónica por el Virus de la Hepatitis C, con una prevalencia del 30%. Los anticuerpos del virus de la hepatitis C, antígeno core de la hepatitis C y el RNA del VHC pueden ser encontrados en los depósitos renales de los pacientes con infecciones por el VHC asociados con crioglobulinas mixtas (IgG-IgA). Las infecciones por el virus de la hepatitis B algunas veces están presentes, pero no se han visto involucradas como causa de las crioglobulinemias. La enfermedad renal es rara en niños y la edad de inicio esta habitualmente entre la quinta o sexta década de la vida, en asociación con enfermedad hepática leve.

Las manifestaciones renales incluyen proteinuria en rango nefrótico (20%), hematuria macroscópica y síndrome nefrítico agudo (25%). La progresión a enfermedad renal crónica estadio 5 se asocia con género masculino y edad avanzada. La insuficiencia renal leve ocurre en el 50% de los pacientes. Cerca del 80% tiene Hipertensión arterial intratable al tiempo de la presentación la cual puede ser responsable de las muertes cardiovasculares. Cerca del 15 % de los pacientes requieren diálisis. Puede haber otras manifestaciones de crioglobulinemia como púrpura palpable y artralgias. El diagnóstico por laboratorio se establece con la presencia de Anti VHC, RNA VHC, elevación de transferasas hepáticas (70%), presencia de crioglobulinas (50-70% de los casos). La electroforesis y la inmunofijación de proteínas en suero muestran crioglobulinemia mixta tipo II, factor reumatoideo monoclonal IgM. También está presente cadenas ligeras kappa en la orina. De los componentes del complemento el C4, C1q y CH50 están muy bajos o indetectables y el C3 normal bajo. La histología renal característicamente demuestra proliferación mesangial difusa, expansión de la matriz mesangial, engrosamiento y doble contorno de la pared capilar. En la inmunofluores-

cencia se detecta depósitos granulares de C3, Ig G e IgM en el mesangio y en las asas capilares.. La microscopía electrónica muestra depósitos inmunes subendoteliales organizados como tactoides y microtubulos con aspecto de huella dactilar (fingerprint). Se han detectado antígenos virales del VHC en estructuras glomerulares con la inmunohistoquímica

CRIOGLOBULINAS TIPO III: están frecuentemente presentes en la glomerulonefritis post infecciosa aguda hasta en las dos terceras partes de los pacientes, a las 2 semanas de la enfermedad, estas crioglobulinas contienen IgG, C3 y/o Ig M, menos frecuentemente se encuentra IgA. Los antígenos estreptocócicos son raramente encontrados en los crioprecipitados, sugiriendo que la detección de crioglobulinas séricas es un mejor indicador de enfermedad real clínica y morfológica que el complemento sérico

TRATAMIENTO: Debe de estar dirigido hacia el trastorno de base que estimulo la generación de crioglobulinas. En los casos asociados a HCV el tratamiento con interferón alfa puede mejorar transitoriamente la enfermedad ya que produce una disminución del virus detectable en sangre, mejoran las lesiones histológicas hepáticas, disminuyen los niveles séricos de crioglobulinas, transaminasas, creatinina y proteinuria. Sin embargo del 25 al 40 % de los pacientes hacen recaídas cuando se descontinúa este tratamiento. Las terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras deben de reservarse para aquellas situaciones en las cuales se genera severo compromiso de órganos, o la enfermedad se torna refractaria. Esteroides y agentes citostáticos en pacientes con HCV están relativamente contraindicados ya que ellos pueden aumentar la replicación viral.

En los casos asociados con Glomerulonefritis aguda post-estreptocócica el tratamiento debe realizarse con Penicilina Benzatínica 1200000 U IM o 200000 U de penicilina oral cada 6 horas por 7-10 días o si el paciente es alérgico con Eritromicina 250 mgrs VO cada 6 horas por 7-10 días.

Cuando hay severa enfermedad con síndrome de hiperviscosidad o vasculitis la prescripción de plasmaferesis permite reducir la carga de crioglobulinas, al tiempo que se instaura el tratamiento para la enfermedad de base. Para la plasmaferesis se debe de calentar todos los elementos que en ella se utiliza con el fin de evitar la crioprecipitación. Un esquema de remoción de 2 volúmenes plasmáticos 3 veces a la semana por 3 semanas es el sugerido.

BIBLIOGRAFÍA:

FRABRIZI F, POZZI C, FARINA M, DATLOLO P, LUNGI G.; Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 91-7.

CAMPISE MR, TARANTINO A.; Glomerulonephritis in mixed cryoglobulinemia: what treatment? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 281-3.

FABRIZI F, COLUCCI P, PONTICELLI C, LOCATELLI F.; Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia. *Sem Nephrol* 2002; 22:309-318.

TREJO, O, RAMOS-CASALS, M, GARC'A-CARRASCO, M, ET AL.; Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:252.