

CRIOGLOBULINEMIA Y ENFERMEDAD RENAL

*César A Restrepo Valencia MD
Internista Nefrólogo, Profesor Universidad de Caldas*

*Juan Daniel Duque Sánchez MD
Residente Medicina Interna, Universidad de Caldas*

Introducción

Las crioglobulinas son un conjunto de inmunoglobulinas que se precipitan de forma reversible, formando un gel cuando la temperatura baja a menos de 37°C, y se redisuelven cuando la temperatura aumenta a más de 37°C. El término crioglobulinemia se refiere a la presencia de estas inmunoglobulinas en sangre sin implicación patológica; se reserva entonces la denominación de enfermedad crioglobulinémica o vasculitis crioglobulinémica cuando se encuentra manifestación clínica del depósito tisular de estas proteínas. Las manifestaciones clínicas involucran con mayor frecuencia la piel, articulaciones, sistema nervioso periférico y el riñón.

De acuerdo con Brouet y colaboradores, hay tres tipos de crioglobulinemias, basado en la inmunoglobulina que la compone (1). La Tipo I comprende una inmunoglobulina única monoclonal (usualmente IgM, raramente IgG o IgA). Las tipo II y III se consideran mixtas ya que incluyen dos tipos de inmunoglobulina, así: la tipo II presenta una combinación de inmunoglobulinas monoclonal y policlonal (usualmente IgM κ sumado a IgG κ o IgG λ , en tanto la tipo III presenta una combinación de IgM e IgG ambas policlonales (1). Algunos autores sugieren que la crioglobulinemia tipo III es un estado transicional que evoluciona a un perfil de crioglobulinemia tipo II (ej. población de células B policlonal a oligomonoclonal), generando incógnitas sobre el proceso de diferenciación de la enfermedad de base (2).

Etiología

Se puede clasificar según la enfermedad de base:

- **Infeciosa:** La causa más prevalente de esta enfermedad está relacionada con el Virus de la Hepatitis C (VHC); su descubrimiento en 1989 (3) cambió la clasificación de crioglobulinemia esencial a crioglobulinemia relacionada con VHC (4,5). La crioglobulinemia asociada a VHC es de predominio mixto tipo II. Otras infecciones virales como la Hepatitis B y el VIH están relacionadas con la presencia de

crioglobulinas pero su prevalencia es rara. La asociación VIH y VHC incrementa la probabilidad de presentar vasculitis con una prevalencia de entre 35% y 64% (6,7).

- Enfermedades autoinmunes: los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas pueden presentar crioglobulinas circulantes, y complicaciones asociadas, principalmente vasculitis crioglobulinémica de tipo mixto. En el Síndrome de Sjögren primario, la vasculitis crioglobulinémica se clasifica como manifestación extraglandular, aumentando el riesgo de Linfoma tipo B y relacionándose con peor sobrevida (8-9). Si se asocia a VHC, se aumenta en 5 veces el riesgo de su presencia en comparación a los no asociados (10). Otras enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y la Artritis Reumatoide (AR), se presentan con crioglobulinas detectadas hasta en un 10%, pero generalmente las concentraciones son bajas y las manifestaciones clínicas son muy poco comunes (11-12).
- Malignidad: Las enfermedades linfoproliferativas de estirpe B son las causas más prevalentes de crioglobulinemia asociada a malignidad. La crioglobulinemia de tipo I se reporta predominantemente en pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström, Mieloma Múltiple o Leucemia Linfocítica Crónica (13). Las crioglobulinemias de tipo mixto pueden presentarse en linfomas tipo B, pero constituyen una entidad poco común (14).
- Esencial: Cerca del 10% de las crioglobulinemias mixtas son idiopáticas o esenciales (15); este porcentaje aumenta en pacientes VHC negativos a un 25% (16). Por ello, en pacientes con alteración persistente en la función hepática de causa no conocida y crioglobulinemia, se debe investigar una hepatitis C oculta (5). Las gammapatías monoclonales de significancia incierta pueden presentarse con crioglobulinemia, por lo que contribuyen a un porcentaje de las crioglobulinemias esenciales.

Epidemiología

Esta rara condición se estima que está presente en menos de 5 casos por 10.000 individuos en la población general. Son escasos los datos sobre prevalencia e incidencia, debido a los pocos estudios y a la falta de tecnología para la medición adecuada de las crioglobulinas. Se estima que el 8-90% de los pacientes con crioglobulinemia mixta son VHC positivos (5, 17-18); a su vez, el 40-60% de los pacientes VHC positivos tiene crioglobulinas en sangre, pero solo el 5% desarrollan la enfermedad (19-20). El otro 10% al 20% de los casos de crioglobulinemia mixta que no se asocian a VHC, están relacionados con otras enfermedades de orden infeccioso, maligno o autoinmune (21). Entre estos destacan, Hepatitis B crónica (con un riesgo menor del 2% de presentar la enfermedad) (22), VIH especialmente relacionados con VHC (23) enfermedades autoinmunes como por ejemplo

LES o AR, en quienes si bien se encuentra crioglobulinas en un 10%, la manifestación de la enfermedad es rara con un curso clínico propio (23); cabe mencionar que el caso del síndrome de Sjögren es especial, puesto que su presentación asociada es mayor llegando hasta un 20% y es factor pronóstico para desarrollo de malignidad (24).

Patogénesis

Para poder comprender el compromiso a nivel renal, que es el objetivo de este capítulo, se mencionará el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. La generación de crioglobulinas depende de una predisposición del hospedero y un desencadenante ambiental, que llevan a una función aberrante de las células B (25). Las inmunoglobulinas (crioglobulinas) anormalmente producidas, asociadas a antígenos, constituyen complejos que se precipitan a nivel tisular, acumulándose en el cuerpo y mediando la enfermedad. En modelos animales se ha demostrado que las crioglobulinas pueden generar obstrucción en los vasos sanguíneos y/o mediar una vasculitis por precipitación de inmunocomplejos (26).

Espectro de la enfermedad y clínica

Las crioglobulinemias de acuerdo con la clasificación de Brouet (1) da lugar a manifestaciones clínicas propias que orientan a un tipo; lo anterior, se resume en la Tabla 1, así como las etiologías más frecuentes. El objetivo de este capítulo es relacionar la enfermedad con el compromiso a nivel del riñón por lo cual se explicará de manera superficial las características de cada tipo haciendo énfasis en el compromiso renal.

Tabla 1. Clasificación y etiología de las crioglobulinemias		
Tipo	Composición de crioprecipitado	Etiología
Tipo I	Monoclonal IgM (raramente IgG o IgA	Enfermedad linfoproliferativa, discrasia de células plasmáticas, Mieloma Múltiple, Macroglobulinemia de Waldenström, gammapatía monoclonal de significancia indeterminada, Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma no-Hodgkin de células B y Leucemia de células peludas

Tipo II	Combinación de monoclonal (usualmente IgM kappa) y policlonal (usualmente IgG kappa e IgG lambda).	VHC (80-90% de los casos) otras infecciones (como VHB y VIH)
Tipo III	Policlonal IgM; Policlonal IgG	VHC y otras infecciones virales, bacterianas o parasitarias, enfermedades autoinmunes.

- **Crioglobulinemia tipo I:** Esta enfermedad cursa con niveles altos de una inmunoglobulina monoclonal, con frecuencia IgM. Lo característico de este tipo es que su alta concentración, aunado a disminución de la temperatura, produce precipitación y depósitos a nivel de los pequeños vasos dando lugar a eventos trombóticos, y las manifestaciones clínicas del síndrome de hiperviscosidad como lo son cefalea, confusión, visión borrosa, pérdida visual, epistaxis y pérdida de la audición. A nivel renal se presenta precipitación de inmunoglobulinas a nivel tubular, siendo más común cuando se excede una concentración de 1 g/dL; lo anterior genera falla renal, además también se puede presentar eventos trombóticos, con la asociación de proteinuria y hematuria microscópica. La microscopia de luz revela glomerulopatía no inflamatoria y trombos hialinos.

- **Crioglobulinemia tipo II:** Esta enfermedad se presenta con crioglobulinas mixtas y asociación principalmente al VHC. Las manifestaciones clínicas principales se derivan de los eventos vasculíticos que se presentan por el depósito de las crioglobulinas con inmunocomplejos a nivel vascular. Un estudio multicentrico francés describió cual era la clínica más común, siendo el compromiso en piel dado por púrpura palpable, habones, o úlceras presentes en el 75%, neuropatía periférica en un 52%, artritis o artralgia en un 44% y el compromiso renal en un 35% (27). A nivel renal el compromiso más frecuente clínico y patológico es una glomerulonefritis membranoproliferativa con depósitos subendoteliales, que puede ser aguda o crónica. La hipertensión está presente en un 50 - 70% de los pacientes y puede ser un subrogado del estado de la severidad de la enfermedad renal. La progresión clínica es lenta e indolente, pocos casos terminarán en terapia de reemplazo renal crónica (< 10%). En la biopsia de riñón, se observa a nivel de la microscopia de luz proliferación mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular, y con menor frecuencia hiper celularidad endocapilar difusa y global, y formación de medias lunas. Las arteriolas y los pequeños vasos pueden mostrar vasculitis leucocitoclástica y en algunos casos depósitos de crioglobulinas. A nivel de la inmunofluorescencia, se pueden evidenciar depósitos mesangiales, subepiteliales y subendoteliales de IgM, IgG y C3, con cadenas ligeras kappa o lambda. A nivel de la microscopia electrónica, se observan los depósitos mensangiales y endoteliales, con frecuencia interpuestos entre las células y la membrana basal formando un doble

contorno; también pueden verse depósitos intracapilares y pequeños depósitos de fibrina (28).

- **Crioglobulinemia tipo III:** Esta enfermedad se presenta con crioglobulinas mixtas y es una entidad rara. Como se mencionó con anterioridad, este tipo se considera una fase intermedia debido al proceso de diferenciación celular del linfocito tipo B, todo ello desencadenado por un proceso inflamatorio subyacente. La glomerulonefritis post-infecciosa aguda es una entidad que puede generar la enfermedad en pocas ocasiones. Con frecuencia se presenta dos semanas después del proceso infeccioso, con crioglobulinas de características tipo IgG, C3 y/o IgM, menos frecuentemente IgA. Los antígenos estreptocócicos son raramente encontrados en los crioprecipitados, sugiriendo la contabilización de crioglobulinas séricas como mejor opción diagnóstica.

Cerca del 20% de los pacientes con vasculitis crioglobulinémica presentan compromiso renal al diagnóstico; de ellos, el 30% tendrán complicaciones en el curso de la enfermedad y la condición de base más prevalente es la asociada a VHC, siendo esta una causa per sé de compromiso renal (29-31). La mitad de los pacientes presentarán un curso indolente con proteinuria no nefrótica, hematuria microscópica, cilindros eritrocitarios en el sedimento urinario, y grados variables de enfermedad renal. El síndrome nefrótico se presenta en un 21% y el nefrítico en un 14% (31). Los azoados pueden estar aumentados en un 40% a 60% de los pacientes. Por último, en los pacientes con trasplante renal se ha evidenciado recurrencia de la enfermedad (32).

Diagnóstico

El diagnóstico de la vasculitis crioglobulinémica se realiza mediante la demostración de crioglobulinemia en suero, en asociación con las características clínicas: signos y síntomas. La producción de crioglobulinas es muestra de una enfermedad subyacente, por lo cual se debe realizar estudios paraclínicos que orienten a la enfermedad de base. Con respecto al compromiso renal, un enfoque inicial se realiza mediante la medición de creatinina y BUN en suero asociado a un examen completo de orina. En caso de alguna alteración, se extenderán los estudios como por ejemplo la contabilización de proteínas en 24 horas o el cociente albuminuria/creatinuria en orina ocasional. La biopsia renal puede ser apropiada cuando se sospecha la enfermedad para confirmar el compromiso, pero no siempre es necesaria y hay que sopesar riesgo-beneficio con respecto a la modificación de la terapia.

Tratamiento

El tratamiento se enfoca en el manejo de la etiología subyacente que genera la producción de crioglobulinas. Con mayor frecuencia se asocia a VHC, por lo cual el diagnóstico es fundamental y el tratamiento se orienta al tratamiento antiviral teniendo en cuenta que esta patología en la actualidad es potencialmente curable. El uso de rituximab está avalado para manejo de enfermedad grave con asociación de compromiso de órgano blanco, y es la terapia de elección en la vasculitis crioglobulinémica mixta. Para la vasculitis crioglobulinémica tipo I es importante buscar el desorden de base que caracteriza a la secreción monoclonal (ver tabla 1); los tratamientos propuestos según la enfermedad causal y el compromiso clínico incluyen plasmáferesis (con retorno de líquidos precalentados), e inmunosupresores, entre los que se incluyen corticoesteroides, citostáticos y rituximab (33). No olvidar que en presencia de infecciones crónicas se debe iniciar primero el tratamiento antimicrobiano antes de la inmunosupresión.

En la Figura 1 se resume el enfoque terapéutico y algoritmo propuesto de la vasculitis crioglobulinémica mixta asociada a VHC, ya que esta es la más prevalente y tiene mayor evidencia.

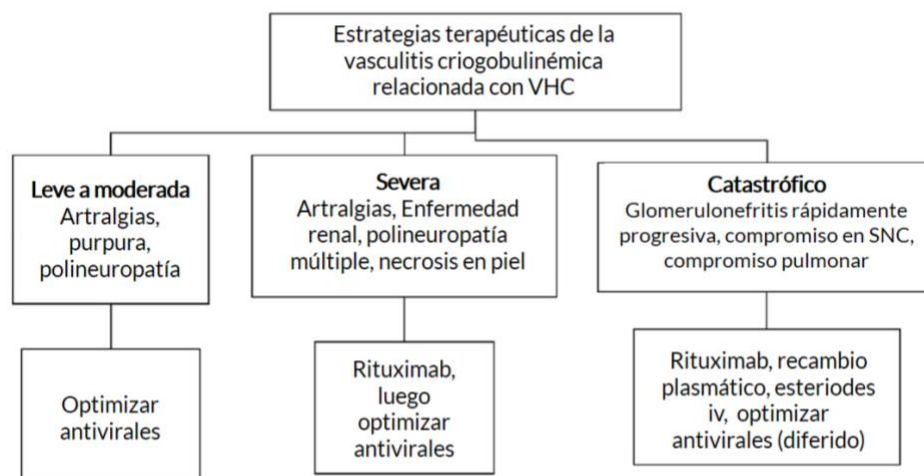


Figura 1. Tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica asociada a VHC

Ref: Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D, Cryoglobulinemia Vasculitis, Am J Med 2015; 128: 950-955,

Pronóstico

Si bien esta es una patología con un buen pronóstico si se hace el manejo de la enfermedad subyacente, el compromiso renal es un marcador de pobre pronóstico. Esto es debido a la asociación del compromiso a nivel del riñón con comorbilidades como enfermedades infecciosas, cirrosis hepática y enfermedad cardiovascular. La supervivencia a 10 años en pacientes diagnosticados con vasculitis crioglobulinémica con compromiso renal es de alrededor de 50 - 90% (31). En aquellos pacientes con glomerulonefritis

crioglobulinémica, la causa de fallecimiento es la enfermedad cardiovascular en más del 60% de los pacientes y en aquellos con edad avanzada con niveles de creatinina más elevados y proteinuria al momento del diagnóstico la falla renal (31).

Referencias

1. Brouet, J. C., Clauvel, J. P., Danon, F., Klein, M. & Seligmann, M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am. J Med* 1974; 57: 775–788.
2. Tissot JD, Schifferli JA, Hochstrasser DF, Pascuali C et al. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis analysis of cryoglobulins and identification of an IgM-associated peptide. *J Immunol Methods* 1994;173: 63–75.
3. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–362.
4. Bambara LM, Biasi D, Caramaschi P, Carletto A et al. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 96–97.
5. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinaemia. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1606–1610.
6. Ramos-Casals M, Forns X, Brito-Zeron P, Vargas A et al. Cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus: influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection. *J Viral Hepat* 2007;14: 736–742.
7. Bonnet F, Pineau JJ, Taupin JL, Feyler A et al. Prevalence of cryoglobulinemia and serological markers of autoimmunity in human immunodeficiency virus infected individuals: a cross-sectional study of 97 patients. *J Rheumatol* 2003; 30: 2005–2010.
8. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J et al. Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1359–1362.
9. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjogren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 284–293.

10. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M et al, for the SS-HCV Study Group. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84: 81–89.
11. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Trejo O et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 366–373.
12. Perlemuter G, Cacoub P, Sbai A, Hausfater P et al. Hepatitis C virus infection in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 2003; 30: 1473–1478.
13. Trejo O, Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A, Garcia Carrasco M et al. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33: 19–28.
14. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2101–2108.
15. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Yague J et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 252–262.
16. Casato M, Lilli D, Donato G, et al. Occult hepatitis C virus infection in type I mixed cryoglobulinaemia. *J Viral Hepat* 2003; 10: 455–459.
17. Cacoub, P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204–2212.
18. Arribas, J R, Barbado FJ, Zapico R, Sendino A et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 770–771.
- 19 Lunel, F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106: 1291–1300.
20. Adinolfi, L E, Utilli R, Attanasio V, Zampino R et al. Epidemiology, clinical spectrum and prognostic value of mixed cryoglobulinaemia in hepatitis C virus patients: a prospective study. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 1–9.
21. Ferri, C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355–374.
22. Scotto G, Cibelli DC, Saracino A, Prato R et al. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. *J Infect* 2006; 52: 294–299.
23. García- Carrasco, M, Ramos-Cassals, Cervera R, Trejo O et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 366–373.
24. Tzioufas, A. G, Manoussakis MN, Costello R, Silis S et al. Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases. Evidence of circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1098–1104.
25. Ramos- Casals, M., Trejo, O., García- Carrasco, M, Cervera, R et al. Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus* 2000; 9: 83–91.
26. Fornasieri, A, Li M, Armelloni S, de Septis CP et al. Glomerulonephritis induced by human IgMK- IgG cryoglobulins in mice. *Lab Invest* 1993; 69: 531–540.

27. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood* 2012; 119:5996–6004.
28. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Cryoglobulinemic Glomerulonephritis* *Am J Kidney Dis* 2016; 67:e5-e7.
29. Matignon M, Cacoub P, Colombat M, Saadoun D et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 341–48.
30. Alpers CE, Smith KD. Cryoglobulinaemia and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 243–49.
31. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D et al. Multicenter study on hepatitis C virus related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 69–82.
32. Basse G, Ribes D, Kamar N, Esposito L et al. Life-threatening infections following rituximab therapy in renal transplant patients with mixed cryoglobulinemia. *Clin Nephrol* 2006; 66: 395–96.
33. Terrier B, Karras A, Kahn JE, Le Guenno G et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92:61-68.