

Crioglobulinemia mixta asociada a infección por hepatitis C y gangrena de miembros inferiores.

Mixed cryoglobulinemia associate to hepatic C infection and gangrene of the lower limbs.

DEL RIO Mariel *, RAEZ Luis*

***The William Harrington Training Programs for Latin America (M.D.R.) y División de Hematología-Oncología (L.E.R.). Departamento de Medicina. University of Miami School of Medicine. Sylvester Comprehensive Cancer Center. Miami Florida.**

SUMMARY

Cryoglobulinemia is a systemic disorder in which the blood contains immunoglobulins that reversibly precipitate in the cold, giving rise to immune complex deposition that may cause small vessel vasculitis. A strong association with Hepatitis C has been made in the latest years. We describe a patient with hepatitis C and Cryoglobulinemia who wazzu developed one of the most severe crises with clinical manifestations of gangrene in feet and upper extremities. Patient ended with amputation of the lower limbs. His life was saved with plasmapheresis, use of frozen plasma, steroids, heparin and alfa interferon. In this article we report the case and we do a review of the literature on cryoglobulinemia. (*Rev Med Hered 1997;8:183-188*).

KEY WORDS: Crioglobulinemia, gangrena, hepatitis C, interferon alfa, plasmaferesis

INTRODUCCIÓN

La presencia de proteínas precipitables reversiblemente al frío en el suero de pacientes con ciertas enfermedades crónicas inflamatorias o linfoproliferativas, fueron descritas inicialmente como “artefacto” de laboratorio, siendo luego reconocido su rol en la patogénesis de ciertas manifestaciones clínicas (1). Tres tipos principales de crioglobulinas están reconocidas. Las de tipo I consisten en proteínas monoclonales (IgG, IgA, o IgM y están asociadas con mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom y otros desórdenes linfoproliferativos (2). Los tipos II y III son las crioglobulinemias mixtas (CM).

En el tipo II tenemos complejos mixtos de inmunoglobulinas con un componente monoclonal de tipo IgM, IgG ó IgA con actividad anti IgG (factor reumatoideo) y uno

policlonal del tipo IgG. Estos se asocian a enfermedades autoinmunes, linfoproliferativas y hepatitis C (2,3).

Las crioglobulinas del tipo III se componen de inmunoglobulinas policlonales y otras sustancias como complemento y proteínas virales. No tienen componentes monoclonal y están asociadas a una variedad de infecciones, incluyendo las hepatitis virales y enfermedades autoinmunes (2).

En los tres tipos de crioglobulinemia existen las llamadas “esenciales”, que son las que ocurren en pacientes sin una causa definida -como malignidad o enfermedad autoinmune- (3). El término “esencial” es a veces inapropiado y la investigación de los virus de las hepatitis A,B y C deben llevarse a cabo (2,4,5,6,7,8). Además se sugiere que en pacientes con infección crónica por HCV, se busquen síntomas y signos de crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis membranoproliferativa y porfiria cutánea tarda, por ser tres entidades fuertemente asociadas a esta infección (7).

Describimos el caso de un paciente con crioglobulinemia mixta asociada a hepatitis C y una revisión de la literatura al respecto.

Caso clínico

Paciente de 62 años de raza negra que se presentó con dolor muscular y fatiga generalizada. El paciente refería que había perdido 18 kg. de peso en los seis meses previos a la admisión. Tenía historia de fenómeno de Raynaud sin seguimiento médico y tomaba ocasionalmente aspirina (1 gr/día) para el dolor. El paciente también era fumador crónico y tenía historia familiar de cáncer de próstata. El examen físico no indicó ninguna anormalidad y los exámenes de laboratorio evidenciaron insuficiencia renal (creatinina 6.9 mg/dl).

Durante esta hospitalización se observó fenómeno de Raynaud en los dedos de las manos y los pies cuando el paciente se expuso al frío. El paciente también fue diagnosticado de hepatitis C (ARN de HCV = 0.2 millones de moléculas/cc) y se le halló positividad para Ab-HBV, con antígeno australiano (AgS-HBV) negativo. Además se le encontró incremento de la fracción gamma del suero (2g/dl) y de la fracción alfa (0.45g/dl) durante la electroforésis, con pico monoclonal de cadenas Kappa de IgG. Se encontró hematuria microscópica y proteinuria (1 g/24h) con presencia de cadenas ligeras Kappa en número anormal. Además, se le encontró el complemento C3 bajo (64.9) y complemento total bajo (Ch50 = 11 - rango normal 22-60 U/mL-). El paciente tenía negativos los anticuerpos para VIH, ANCA, AAN y factor reumatoideo. El porcentaje de crioglobulinas en suero fue reportado en 5%. El paciente fue dado de alta con el diagnóstico de criobulinemia y se le prescribió interferon alfa.

El paciente regresó 2 meses más tarde con convulsiones generalizadas, confusión mental y severo dolor en los pies y dedos de las manos durante las últimas dos semanas, y manifestó que nunca llegó a usar el interferon alfa. El examen físico reveló necrosis de ambos pies hasta 10cm. por encima de los tobillos (Figura N°1 y Figura N°2) con ausencia de pulsos pedios y pérdida de sensibilidad. Tenía una úlcera en el dorso del pie derecho. Las falanges

distales y los lechos ungueales del segundo y tercer dedo de la mano izquierda estaban necróticos también (Figura N°3). El paciente fue admitido con el diagnóstico de gangrena seca.



Figura N°1. Gangrena de miembros inferiores en el paciente con crioglobulinemia



Figura N°2. Gangrena de miembros inferiores. Note se úlcera en el dorso del pie derecho.



Figura N°3. Gangrena de falanges distales en un paciente con crioglobulinemia

Durante el tratamiento el paciente fue abrigado y todos los fluidos que recibía fueron calentados. Se le dio heparina, esteroides e interferón alfa simultáneamente. Se le encontró un “criocrito” de 40 %, por lo que se le inició plasmaferesis inmediatamente por los siguientes 3 días, disminuyendo el criocrito a 0.5%. La confusión del paciente mejoró rápidamente y durante la convalecencia se le amputaron ambos pies. Manifestaciones renales surgieron varios años después y se describen posteriormente.

DISCUSION

En este paciente se hizo el diagnóstico de crioglobulinemia durante su primera admisión al encontrarse infección por HCV, fenómeno de Raynaud, anormalidades de la inmunolectroforesis del suero, disminución del complemento, falla renal y un criocrito de 5%. Si bien es cierto que cantidades pequeñas de crioglobulinas se han hallado frecuentemente en suero de individuos normales, un criocrito mayor al 1% (que corresponde a una concentración de crioglobulinas > 0.2 g/L) sugiere el diagnóstico, como en este caso.

En pacientes con crioglobulinemia la concentración de crioglobulinas se ha reportado entre 1% y 30% (2), otros estudios han encontrado criocritos entre 3% y 20% (9).

Dada la serología positiva para hepatitis C, confirmada por cuantificación de ARN viral, y el patrón de inmunolectroforesis se le puede clasificar como crioglobulinemia mixta.

Los síntomas y signos clínicos muchas veces están relacionados con la precipitación de complejos formados por las inmunoglobulinas (4,5). La vasculitis de vasos pequeños asociada al depósito de complejos inmunes en crioglobulinemia afecta más comúnmente a

la piel siendo púrpura palpable por vasculitis leucocitoclástica la lesión más frecuente, los riñones e hígado, pero puede afectar cualquier órgano o sistema (10,11,12,13). Son comunes también otras manifestaciones clínicas, como artralgias, neuropatía periférica (2), síndrome sicca (14) e insuficiencia cardíaca por vasculitis de las arterias coronarias (13); otras muy infrecuentes son compromiso del sistemas nervioso central y vasculitis muscular (11,15).

El primer signo atribuible a crioglobulinemia que presentó este paciente, fue el fenómeno de Raynaud que se considera uno de los más comunes (1) en crioglobulinemia tipo II y está asociado a compromiso de la circulación por crioprecipitación de la crioglobulinas dentro de los capilares de la piel (2). Este mismo mecanismo es responsable de la necrosis de los miembros inferiores y de los dedos de la mano, y de la úlcera en el pie que presentará nuestro paciente en su segunda hospitalización. La frecuencia reportada para úlceras de pies es de 29% (1) y se asocia a púrpura siendo resultado de la vasculitis. En algunos pacientes se asocia a insuficiencia venosa. Se ha sugerido que en pacientes con úlceras espontáneas de las extremidades que no responden al tratamiento convencional se debe considerar la posibilidad de crioglobulinemia (16).

El compromiso renal del paciente se presentó varios años después que el fenómeno de Raynaud, lo que coincide con lo reportado en la literatura (17,18). Este se caracterizó por insuficiencia renal, proteinuria en rango no nefrótico y hematuria microscópica. La hipertensión del paciente probablemente pueda relacionarse también a enfermedad renal. Todos estos síndromes y hallazgos de laboratorio se han reportado en crioglobulinemia.

La enfermedad renal en la crioglobulinemia mixta (Tipos II y III) ocurre en más de 50% de pacientes en la forma de insuficiencia renal, edema o hipertensión, siendo comunes también la proteinuria, hematuria, piuria y presencia de cilindros hemáticos se ha reportado en la literatura que la proteinuria entre 0.9-17 g/24h tiene una frecuencia de 51%, la insuficiencia renal de 46% y la hipertensión de 37% (1). Está última muchas veces es severa y difícil de controlar. Las causas más frecuentes de muerte en crioglobulinemia mixta esencial son las infecciones, los problemas cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares. Los dos últimos están relacionados a hipertensión (18). Otros hallazgos reportados son síndrome nefrótico, acidosis tubular renal y necrosis papilar.

El virus de la hepatitis C es el más frecuentemente asociado a crioglobulinemia mixta esencial (CME), con prevalencias de ARN viral en suero que varían, de acuerdo a los estudios, entre 81% y 91%, de anticuerpos Ab-HCV en suero entre 30% y 98% y en crioprecipitado entre 11% y 94% (7,19,20,21). Existe a hipótesis de que la infección por el VHC es el factor precipitante de la proliferación de linfocitos B mecanismo presente en CM. En el 7% de pacientes se ha reportado que con el transcurso del tiempo, esta proliferación benigna puede evolucionar a linfoma no Hodgkin (22)

También se ha señalado una asociación entre antígeno australiano positivo y CM (2,3), pero ésta no ha sido confirmada por otros (17), dándose como explicación que algunos de estos pacientes con antígeno australiano positivo podrían haber tenido también HCV; en el caso de este paciente se encontró positividad para Ab-HBV. La prevalencia de marcadores de

hepatitis B en crioglobulinemia ha variado entre 0-74% dependiendo de las poblaciones, sin embargo pocas veces se ha establecido infección activa (19,21).

La biopsia de médula ósea descartó la presencia de mieloma múltiple que se describe asociada a la crioglobulinemia monoclonal (Tipo I). Es posible que el paciente sea portador de una gamapatía monoclonal de significado desconocido (MGUS en inglés).

Un signo de actividad de la crioglobulinemia fue también la presencia de niveles de complemento C3 y de CH50 (complemento total) bajos; la deficiencia de complemento total CH50 se ha reportado (2,18,23) como hallazgo más constante que la disminución; significativa de C3 ó C4.

La anemia es común en pacientes con crioglobulinemia y suele ser normocrómica, como en el caso de este paciente. La leucopenia y la trombocitopenia son pocos comunes (2). Las enzimas hepáticas suelen estar elevadas (2, 14, 24). El factor reumatoideo suele ser positivo en CM, y se asocia a la presencia de púrpura, señalándose que es necesaria su presencia para que existan lesiones vasculíticas en piel (11,14).

En los últimos 25 años la plasmeferesis y la inmunosupresión han sido las principales formas de tratamiento para pacientes más severos de crioglobulinemia mixta; la primera busca eliminar las crioglobulinas circulantes para evitar su depósito masivo en vasos sanguíneos y glomérulos, la segunda, ya sea mediante el uso de glucocorticoides solos o con citotóxicos, busca en primer lugar bloquear la producción de nuevas crioglobulinas por el clon específico de linfocitos que produce el pico monoclonal y por lo tanto las crioglobulinas precipitantes, en segundo lugar ésta terapia busca controlar respuesta inflamatoria sistémica (18). En cuanto la inmunosupresión, se ha reportado un caso de curación en una paciente con crioglobulinemia e infección por HCV, al diagnosticársele infección por HIV y llegar a una cuenta de CD4 de 21/mm³. Los CD4 tendrían un rol importante en la regulación de los clones de linfocitos B generadores de crioglobulinas (25).

Últimamente se ha descrito una terapia efectiva con interferon alfa que es actualmente el tratamiento estándar para infección crónica por HCV (6). Entre sus acciones está la resolución de la púrpura y neuropatía, normalización o mejoría de la función renal, reducción de los niveles de crioglobulinas normalización de las enzimas hepáticas y de la hemoglobina (7,29). Se ha reportado 77% de respuesta: en 21 pacientes con crioglobulinemia mixta tipo II, usando un régimen de 3 millones de unidades de interferón alfa por día durante 3 meses, logrando periodos de remisión de hasta 40 meses (18,19).

Otros han reportado desaparición del RNA viral 60% de los casos con 3 millones de interferón a tres veces por semana por 6 meses (29), otros investigadores han tratado por un año, pero sin diferencia significativa (26). Dados los reportes (4,12,27) acerca de la concentración del virus de la hepatitis C en las crioglobulinas, se sugiere que la efectividad del interferon alfa en CM de tipo II es debida a su acción antiviral, en vez de su bien conocido efecto inmunomodulador -inhibir la proliferación linfocitos B- (18,19). Esto se confirma con el hecho que al discontinuar el tratamiento con interferon se ha observado una recaída en la viremia y un empeoramiento de la crioglobulinemia (7), mientras que la

remisión coincide con la desaparición del ARN viral en suero (28). Otro reporte que enfatiza importancia de la terapéutica antiviral, es el de un paciente con CM tipo II e infección por HCV que respondió a terapia única con Ribavirina -600 - 1200 mg/día por 6 meses- (24).

El tratamiento farmacológico para cuadros menos agudos es controversial. El uso de inmunosupresores para algunos (18), sólo se justifica por la existencia de síntomas sistémicos o renales severos o muy prolongados, como las úlceras de miembros inferiores. En todas las otras situaciones, se prefiere limitar tratamiento a los síntomas, y en particular a la hipertensión arterial, que es causa de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares, que juntamente con las infecciones, son las tres primeras causas de muerte en crioglobulinemia (18). En general, en crioglobulinemia, siempre que exista enfermedad subyacente, el tratamiento debe dirigirse al proceso primario.

Concluimos que en pacientes con Hepatitis C y crioglobulinemia se pueden presentar complicaciones extremadamente riesgosas para la vida, como es gangrena de miembros inferiores y superiores, que posiblemente no se presentarían con el adecuado cumplimiento del tratamiento respectivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gorevic P, Kassab HJ, Kohn R, Meltzer M. Mixed Cryoglobulinemie: Clinical Aspects and Long - Term Follow-Up of 40 Patients. *Am J Med.* 1980; 69: 287-303
2. Foerster J. Cryoglobulins and Cryoglobulinemia. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW. *Wintrobe's Clinical Hematology.* Ninth De. Pennsylvania, Lea and Febiger. 1993: 2284-93.
3. Marcelin P, Descamps V., Martinot-Peignoux M., Larzul D., Xu L. et al. Cryoglobulinemia with vasculitis Associated with Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* 1993; 104: 272- 277.
4. Muñoz - Fernández S., Barbado FJ., Mola EM., Gijón Baños J., Zapico RM. Evidence of Hepatitis C Virus Antibodies in the Cryoprecipitate of patients with Mixed, Cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1994; 21: 229-33.
5. Szymanski IR, Pullman JM, Underwood JM. Electron Microscopic and Immunochemical Studies in a Patient with Hepatitis C Virus Infection and Mixed cryoglobulinemia Type II. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 278-283.
6. Dana F, Becherer P, Bacon B. Hepatitis C Virus. What recent Studies can tell us. *Postgraduate* 1994; 95:121-130.
7. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: A Multifaceted Disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615-619
8. Nadir A, Smith JW, Matter B, Mask D, Gilcher R. Type 2 cryoglobulinemia and hepatitis C virus: its recognition and treatment. *Journal - Oklahoma State Medical Association.* 1994; 87(10): 449-53.
9. Buezo GF, Garcia-Buey M, Rios-Buceta L, Borque MJ, Aragues M, et al. Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis with hepatitis C virus infection. *International Journal of Dermatology.* 1996; 35 (2): 112-5.

10. Dupin N., Chosidow O., Lunel GF., Cacoub P., Musset L. et al. Essential Mixed Cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1124-1127.
11. Karlsberg PL, Lee WM, Cassey DL, Cockerell CJ, Cruz PD. Cutaneous Vasculitis and Rheumatoid Factor Positivity as Presenting Signs of Hepatitis C Virus -Induced Mixed Cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1119-23.
12. Nityanand S, Holm G, Lefvert AK. Immune Complex mediated vasculitis in hepatitis B and C infections and the effect of antiviral therapy. *Clinical Immunology and Histopathology*. 1997; 82: 250-7.
13. Culclasure TF, Dorogy ME, Enzenaver RJ. Cryoglobulinemia: A reversible cause of dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1996; 131: 1044-6.
14. Miescher PA, Huang YP, Izui S. Type II Cryoglobulinemia. *Seminars in Hematology* 1995; 32: 80-85.
15. Petty GW, Duffy J, Huston J. Cerebral Ischemia in Patients with Hepatitis C Virus Infection and Mixed Cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 671- 678.
16. Williamson AE, Cone LA, Huard GS. Spontaneous Necrosis of the skin associated with cryofibrinogenemia, cryoglobulinemia, and homocystinuria. *Annals of vascular surgery*. 1996; 10(4): 365-9.
17. Poticelli C, D'Amico G. Mixed Cryoglobulinemia. In Schier R., Gottschalk C. *Diseases of the kidney*. Sixth Ed. New York, Little, Brown and company; 1997: 1879-91.
18. D'Amico G. Essential Mixed Cryoglobulinemia. In Massry S., Glasscock R. *textbook of Nephrology*. Vol 1. Third Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995: 841-844.
19. Abel C, Zhang QX, Agnello V. Hepatitis C Virus Infection in Type II Mixed Cryoglobulinemia. 1993; 36: 1341 - 49.
20. Mazzaro C, Tulissi P, Moretti M, Mazzoranl, Pussini E, et al. Clinical and virological findings in mixed cryoglobulinemia. *Journal of Internal Medicine* 1995; 238: 153 -160.
21. Cacoub P, Musset L, Lunel - Fabiani F, Perrin M, Leger JM. Hepatitis C virus and essential mixed cryoglobulinemia. *British J Rheum*. 1993; 32(8): 689-92.
22. La Civita L, Zignego AL, Monti M., Longon G, Pasero G, et al. Mixed Cryoglobulinemia as a possible preneoplastic disorder. *Arthritis and Rheumatism*. 1995; 38: 1859-1860.
23. Tanaka K, Aiyama T, Iami J, Morishita Y, Fukatsu T. Serum cryoglobulin and chronic hepatitis C virus disease among Japanese patients. *Am J Gastr* 1995; 90(10): 1847-52
24. Lopes E, Lopes LV, Silva AE. Mixed Cryoglobulinemia and Membrano-proliferative Glomerulonephritis Associated with Hepatitis C Virus Infection. *Ann Intern Med* 1996; 125: 781-82.
25. Antimori S, Galimberti L, Rusconi S, Zehender G, Esposito R. Disappearance of cryoglobulins and remission of symptoms in a patient with HCV-associated type II mixed cryoglobulinemia after HIV-Y infection. *Clinical and experimental Rheumatology* 1995; 13: S157-9.
26. Mazzaro C, Lacchin T, Marette M, Tulissi P, Manazonne O. Effects of two different alpha-interferon regimens on clinical and virological findings in mixed cryoglobulinemia. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1995; 13: S181-5.
27. Bichard P, Ounanian A, Girand M, Baccard C, Rolachon A, et al. High prevalence of hepatitis C virus RNA in the supernatant and the cryoprecipitate of patients with essential and secondary type II mixed cryoglobulinemia. *Journal of Hepatology* 1994; 21: 58-63.

28.Casaril M, Capra F, Gabrielli GB, Bassi A, Squarzone S, et al. Cryoglobulinemia in Hepatitis C virus chronic active hepatitis : effects of interferon-alfa therapy. Journal of Interferon and Cytokine Research. 1996; 16(8): 585-8.

29.Missiani R, Bellavita P, Fenilli D, Vicari O, Maichesi D, et al. Interferon Alfa-2 a Therapy in crioglobulinemia Associated with Hepatitis C Virus. N Engl J Med. 1994; 330: 751 -55.

Correspondencia:

Dra. Mariel del Río
Camino Real 985-2102
Lima 27, Perú
Telefax : 442-2475