

Medica Sur

Volumen
Volume 8

Número
Number 3

Julio-Septiembre
July-September 2001

Artículo:

Crioglobulinemia y hepatitis C. Reporte de un caso

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Médica Sur Sociedad de Médicos, A. C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com

Crioglobulinemia y hepatitis C.

Reporte de un caso

Dr. Nahum Méndez-Sánchez,* Dr. Raúl Pichardo-Bahena,* Dr. Misael Uribe*

Resumen

La hepatitis por virus C (HVC) es una enfermedad sistémica. Sus principales manifestaciones son hepáticas. Debido a que la evolución de la HVC es larga y el virus C tiene la característica de promover el desarrollo de enfermedades inmunológicas, es frecuente la presentación de manifestaciones extrahepáticas. Entre las más frecuentes se encuentra la crioglobulinemia, se llega a presentar en el 80% de los pacientes con HVC. La crioglobulinemia se caracteriza por la formación de complejos de inmunoglobulinas que se precipitan *in vitro* a bajas temperaturas. Esta enfermedad tiene como manifestaciones clínicas principales, la aparición de lesiones cutáneas purpúricas, fatiga y artralgias. Estas manifestaciones clínicas pueden ser la primera sintomatología de los pacientes con HVC. En este artículo se presenta el caso de una mujer con diagnóstico de HVC con manifestaciones clínicas extrahepáticas, con énfasis en el reconocimiento e implicaciones pronósticas de la crioglobulinemia.

Palabras clave: Crioglobulinemia, hepatitis C, enfermedad sistémica.

Se trata de paciente femenino de 67 años de edad, la cual cuenta dentro de sus antecedentes de importancia ser alérgica al yodo. Enfermedad diverticular, apendicectomía, amigdalectomía, histerectomía con ooforectomía, hernioplastia umbilical, cirugía para reducción y osteosíntesis de fractura de tobillo. El motivo de su ingreso al hospital fue valoración del estado actual del diagnóstico de hepatitis crónica por virus C (HCV) en 1998. Su cuadro clínico actual se caracteriza por fatiga, mialgias, artralgias. Estudios de laboratorio a su ingreso Hb 16.7 g/DL, Hto 46.5, plaquetas 151,000, AST 38 U/L, ALP 48 U/L, fosfatasa alcalina 66 U/L, proteínas totales 6.8 g/DL, albúmina 4.1 g/DL, bilirrubina total 1 mg/DL, bilirrubina directa 0.1 mg/DL, bilirrubina indirecta 0.90 mg/DL. RNA cuantitativo HCV 1,000,000 copias/mL, genotipo 1b, crioglobulinas séricas, positiva 3.7%. Biopsia

Abstract

The viral hepatitis C (VHC) is a systemic illness. Although the major manifestations are usually related to the liver. Due to the large evolution of illness and the VHC has an unusual characteristic to trigger autoimmune disorders, the development of extrahepatic clinical manifestations are frequent. The pathogenesis of cryoglobulinemia it's related with the formation of immunoglobulins complex which precipitates in vitro at low temperatures. The cryoglobulinemia are the more frequent illness associated at VHC, are present in 80% of patients with HCV. The cryoglobulinemia are clinically characterized principally for purpuric skin lesions, fatigue and arthralgias, among others. These clinically manifestations may be the pivotal sign of VHC. In this article are presented a case of woman with VHC with extrahepatic clinically manifestations, with emphasis in the recognition and prognostic implications of the cryoglobulinemia.

Key words: Cryoglobulinemia, hepatitis C, systemic illness.

hepática: hepatitis crónica por HCV con actividad leve, índice de Knodell 6. Con este cuadro clínico y de acuerdo a los resultados de los estudios de laboratorio se llegó a la conclusión de que la paciente presentaba una manifestación extrahepática del HCV conocida como crioglobulinemia.

Comentario

Se ha sugerido que una de las primeras manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica por HCV desde el punto de vista inmunológico es la crioglobulinemia. Las crioglobulinas son complejos de inmunoglobulinas que precipitan *in vitro* a bajas temperaturas.¹ Aparentemente la infección de la células B por el HCV puede conducir a translocación del gene bcl-e inmunoglobulina y este cambio a su vez podría dar como resultado linfoproliferación y síntesis de IgM monoclonal con actividad del factor reumatoide (FR). En la mayoría de los casos la IgM junto con el FR son los que inducen vasculitis secundariamente a la deposición de complejos inmunes en los pequeños vasos.² La clasificación de la crioglobulinemia involucra tres

* Departamento de Investigación Biomédica, Clínica de Enfermedades Hepatobiliares y Anatomía Patológica, Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

tipos. La tipo I corresponde a un isotipo simple de inmunoglobulinas monoclonales o de cadenas ligeras. La tipo II consiste en una mezcla de inmunoglobulinas con un componente monoclonal (IgM)-FR y policlonal (IgG). Mientras que la tipo III se caracteriza por una mezcla de inmunoglobulinas policlonal IgG y policlonal IgM-FR. La crioglobulinemia mixta (CM) es la más común y es la que se asocia a HCV, (*Cuadro I*)^{3,4} (Menta S, Levey J, Bronkovsky H. Extrahepatic manifestations of infection with hepatitis C virus. *Clin in Liver Dis* 20001; 5: 979-1008). Su prevalencia entre pacientes no seleccionados infectados con HCV no está bien definida. Monti et al⁴ observaron que aproximadamente el 80% de los pacientes con CM están infectados con el HCV (Trejo O, Ramos-Casals M, García Carrasco M, Yague Y, Jiménez S, de la Red G, Cervera R, Font J, Igelmo M. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine* 2001; 80: 252-262). Desde el punto de vista clínico la crioglobulinemia se caracteriza por la tríada de Meltzer⁵ quien la describió hace poco más de 30 años y que consiste en fatiga, púrpura y artralgias. Aunque pueden presentarse otros síntomas como aquellos que se enlistan en el *cuadro II*.⁶ Cuando la vasculitis es sistémica e involucra riñones, la mortalidad es elevada. Esta entidad se distingue de la poliartritis nodosa debido a la ausencia de eosinofilia y los síntomas neurológicos y abdominales son raros así como la presencia de aneurismas.

La etiología del FR monoclonal en la infección por HCV no está bien definida. Se ha propuesto como un

proceso maligno. Sin embargo, esto es incierto debido a que el FR en pacientes con seguimiento a largo plazo, no ha mostrado una progresión franca hacia la malignidad. Por lo que se ha propuesto que la asociación entre la infección por HCV con crioglobulinemia tipo II es circunstancial. Asimismo, debido a una disminución en los niveles de crioglobulinas junto con el de la viremia, se ha sugerido que el interferón modula esta respuesta que se presenta en el tratamiento con interferón alfa. La disminución de la viremia y las crioglobulinas podrían ser efectos independientes del interferón alfa. Aunque es bien sabido que el interferón tiene ambos efectos, antiviral e inmunomodulador.

Dada la alta prevalencia de FR en hepatitis crónica por HCV y la asociación de crioglobulinemia tipo II, la hipótesis clásica propuesta es que el desarrollo de FR policlonal resulta de la estimulación crónica del complejo inmune. Algunos datos de estudios en pacientes con hepatitis crónica por HCV sugieren que la crioglobulinemia tipo III progresa a la tipo II en aproximadamente una década de evolución de la enfermedad.^{7,8} Sin embargo, las hipótesis alternas son que el FR se desarrolla en la mayoría de los pacientes posiblemente como resultado de la circulación crónica de complejos inmunes o bien que el FR se desarrolle sólo en pacientes quienes estén genéticamente predispuestos. La posibilidad de que un genotipo específico del HCV pueda ser el agente causal del FR monoclonal es poco probable, ya que los genotipos más comunes se han encontrado en crioglobulinemia mixta y en varios estudios no se ha mostrado una prevalencia elevada de un genotipo específico, (*Cuadro III*).⁹

Finalmente una de las causas de resistencia al tratamiento médico con interferón en estos pacientes con infección por HCV, es que cursen con una manifestación extrahepática como la CM o glomerulonefritis

Cuadro I. Clasificación de crioglobulinemias.

Tipo de crioglobulinemia	Inmunoglobulina	Comentarios
I	Monoclonal Sin actividad de factor reumatoide	Crioglobulinemia primaria
II	IgG policlonal IgM monoclonal con actividad del factor reumatoide	Crioglobulinemia secundaria mixta, más comúnmente asociada con infección por VHC
III	IgG policlonal IgM policlonal	Crioglobulinemia secundaria mixta asociada con otras infecciones, enfermedades autoinmunes y enfermedades linfoproliferativas

De la referencia 4.

Cuadro II. Manifestaciones clínicas en 1,033 pacientes con crioglobulinemia mixta esencial.

Púrpura	82%
Artralgia	42%
Fatiga	45%
Afección al hígado	42%
Afección renal	34%
Neuropatía periférica	26%
Fenómeno de Raynaud	22%
Síndrome de Sicca	6%
Género (femenino)	66%
Promedio de edad	52.5 años

De la referencia 6.

Cuadro III. Características de 115 pacientes con y sin crioglobulinemia.

Parámetro (Crioglobulinemia)	Positivo (n = 54)*	Negativo (n = 61)	Total (n = 115)	Valor p
Edad (años) (± esm)	47.1 ± 1.2	41.9 ± 1.0	44.3 ± 0.8	P < .001
Genotipo	%	%	%	
1a	15 27.3	39 56.5	54 43.5	P < .001
1b	18 32.7	13 18.8	31 25.0	NS
2a	4 7.3	3 4.3	7 5.6	NS
2b	7 12.7	6 8.7	13 10.6	NS
3a	0 0	2 2.9	2 1.6	NS
3b	0 0	0 0	0 0	NS
4c/4d	0 0	1 1.4	1 0.81	NS
NT	11 20.0	5 7.2	16 12.9	NS
Total ^{††}	55	69	124	

NS= no significativo; NT= no tipable.

^{††} Número total de genotipos detectados incluyendo aquellos que no fueron tipados.

De la referencia 9.

membranoproliferativa, estos pacientes tienen un porcentaje menor de respuesta viral sostenida que aquellos pacientes sin manifestaciones extrahepáticas.¹⁰ Asimismo, aquellos pacientes no respondedores a interferón o a la combinación de interferón más ribavirina tienen bajos porcentajes de respuesta virológica sostenida después del tratamiento.¹¹

Referencias

1. Agnello V. Mixed cryoglobulinemia and other extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. In: *Hepatitis C*. Liang

TJ, Hoofnagle JH, Editors. Academic Press, San Diego, California, 2000, pp 295-313.

2. Schott P, Hartmann H, Ramadori G. Hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. Clinical manifestations, histopathological changes, mechanisms of cryoprecipitation and options of treatment. *Histol Histopathol* 2001; 16: 1275-85.
3. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-88.
4. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, Pietrogrande M, Renoldi P, Bombardieri S, Bordin G et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM* 1995; 88: 115-26.
5. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia-a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966; 40: 837-56.
6. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol* 1997; 19: 111-29.
7. Agnello V. Hepatitis C virus infection and type II cryoglobulinemia: an immunological perspective. *Hepatology* 1997; 26: 1375-9.
8. Agnello V. Mixed cryoglobulinaemia after hepatitis C virus: more and less ambiguity. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 701-2.
9. Schmidt WN, Stapleton JT, LaBrecque DR, Mitros FA, Kirby PA, Phillips MJP, Brashear DL. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver. *Histology Hepatology* 2000; 31: 737-744.
10. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 210-216.
11. Schalm SW, Brouwer JT, Bekkering FC, van Rossum TG. New treatment strategies in non-responder patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 184-188.

