

# Tratamiento de la crioglobulinemia

DÍAZ-LAGARES C, GANDÍA M, RAMOS-CASALS M  
Departamento de Enfermedades Autoinmunes  
Hospital Clínic - Barcelona

Correspondencia: Dr. Manuel Ramos-Casals - Departamento de Enfermedades Autoinmunes - Hospital Clínic - Villarroel, 170  
08036 Barcelona

✉ mramos@clinic.ub.es

## INTRODUCCIÓN

Se denomina crioprecipitación a la precipitación de proteínas sanguíneas con una temperatura inferior a 37°C. Podemos catalogar dos tipos de crioprecipitados: las crioglobulinas, que son el precipitado proteico procedente del suero; y el criofibrinógeno que procede de la precipitación plasmática.

Así, las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan de manera reversible a temperaturas inferiores a 37°C, y su presencia en la sangre se asocia a fenómenos de hiperviscosidad sanguínea, vasculitis y a la formación de inmunocomplejos. La presencia de crioglobulinas en el suero (crioglobulinemia) no siempre se relaciona con la presencia de sintomatología, y por ello, se emplea el término “síndrome crioglobulinémico” cuando los pacientes con crioglobulinemia presentan manifestaciones clínicas.

En 1974 Brouet y cols.<sup>1</sup> establecieron una clasificación de las crioglobulinemias que actualmente sigue utilizándose (Tabla 1), basada en el tipo de inmunoglobulina que constituye el crioprecipitado: tipo I (IgG o IgM monoclonal sin actividad factor reumatoide -FR-), tipo II (IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad FR) y tipo III (IgG policlonal e IgM policlonal con actividad FR)<sup>1</sup>. La actividad FR es una característica que poseen algunas inmunoglobulinas, generalmente de tipo IgM, que están dirigidas contra la fracción Fc de inmunoglobulinas autólogas. Las crioglobulinemias de tipos II y III, al estar formadas por dos clases diferentes de inmunoglobulinas, se engloban bajo el

**TABLA 1**

**PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE LA CRIOGLOBULINEMIA DE TIPO I Y LAS CRIOGLOBULINEMIAS MIXTAS**

	<b>Tipo I</b>	<b>Tipos II y III (CM)</b>
Composición Ig	Única (IgG o IgM)	Mixta (IgG + IgM)
Principal etiología	Neoplasia hematológica	Infección VHC
Mecanismo etiopatogénico	Hiperviscosidad Depósito agregados Ig	Depósito IC y complemento
Histología	Inespecífica	Específica -vasculitis leucocitoclástica (piel) -glomerulonefritis (riñón)
Clínica	Piel SNC	Piel Articulaciones Riñón SNP SNC Hígado
Detección en suero	Grandes cantidades (1-5 gr/dL)	Pequeñas cantidades (0,5-0,05 gr/dL)
Actividad FR	No	Sí

término común de crioglobulinemia mixta (CM). La mayor parte de las CM se asocian a diversos procesos como infecciones (virus de la hepatitis C -VHC-, virus de Epstein Barr, VIH, citomegalovirus, Leishmania, Treponema, etc...), enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) o procesos hematológicos (Tabla 2); manteniendo bajo el epígrafe de CM esencial a aquellos pacientes sin etiología asociada. Existe una fuerte asociación entre la CM y la infección por el VHC; lo que ha obligado en al menos tres cuartas partes de los pacien-

tes con CM a suprimir el término “esencial”. Así, se sabe que la CM está presente en aproximadamente la mitad de los casos de hepatopatía por VHC, y se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-VHC en más del 80% de los casos de CM<sup>2</sup>; aunque la vasculitis crioglobulinémica se presenta en menos del 5% de los pacientes infectados por VHC<sup>3</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La edad media de aparición del cuadro clínico es muy variable, existiendo

**TABLA 2**

**ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA CRIOGLOBULINEMIA**

**a) Infecciones**

- Víricas (hepatitis C, hepatitis B, hepatitis A, virus de Epstein-Barr, CMV, adenovirus).
- Bacterianas (glomerulonefritis postestreptocócica, lepra lepromatosa, sífilis, brucelosis, micoplasma, endocarditis bacteriana subaguda, tuberculosis, linfogranuloma venéreo, post- bypass intestinal).
- Fúngicas (coccidioidomicosis).
- Parasitarias (esquistosomiasis, equinococosis, toxoplasmosis, paludismo, kala-azar).

**b) Enfermedades autoinmunes sistémicas**

- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoide
- Panarteritis nudosa
- Síndrome de Sjögren
- Esclerosis sistémica
- Sarcoidosis
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Síndrome de Behçet
- Polimiositis
- Anemia hemolítica autoinmune
- Tiroiditis
- Enfermedad celíaca
- Fibrosis endomiocárdica
- Fibrosis pulmonar
- Pénfigo vulgar

**c) Trastornos hematológicos**

- Mieloma
- Macroglobulinemia
- Leucemia linfoide crónica
- Linfomas
- Linfadenopatía angioinmunoblástica.
- Policitemia vera
- Púrpura trombocitopénica idiopática

casos descritos en casi todas las décadas de la vida, aunque la mayor prevalencia suele ser entre la 4ª y 5ª década, con una relación mujer/hombre de 3 a 1<sup>4</sup> (algunas series 3/2). La prevalencia estimada de la CM es de 1/100.000 habitantes,

aunque seguramente está infraestimada, ya que muchas personas sanas presentan crioglobulinas. Gorevic et al<sup>5</sup> en una de las más importantes cohortes, evidenciaron 126 casos desde 1960 a 1978 en Nueva York. La duración de la enfermedad es variable, dependiendo de los órganos implicados, la etiología del cuadro y las características del propio paciente; no obstante la mayoría de las series refieren una media de 10-11 años.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Aunque el 60-90% de los pacientes con infección crónica por el VHC presentan crioglobulinas séricas, sólo una pequeña proporción desarrollará una vasculitis sintomática<sup>6</sup>. Se desconocen las circunstancias que predisponen a los pacientes con infección por el VHC a desarrollar CM (clínicamente sintomática o no). Numerosos estudios no han conseguido demostrar el papel de los factores virales, como el genotipo y la carga viral<sup>7,8,9</sup>, o factores inmunológicos, como subclases de inmunoglobulinas o linfocitos<sup>10,11</sup>. Se ha encontrado una asociación de ciertos factores del huésped (sexo femenino y edad), con la producción de crioglobulinas<sup>8,12</sup>. Así, se ha demostrado que los pacientes con crioglobulinas, particularmente aquellos con vasculitis crioglobulinémica asociada al VHC, presentan mayor edad y el porcentaje de mujeres es mayor en comparación con aquellos sin crioglobulinas o con CM asintomática<sup>12</sup>. En la tabla 3, se muestran las manifestaciones clínicas más frecuentes de la crioglobulinemia.

**EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO**

Aunque la morbimortalidad del cuadro depende en gran medida de los procesos concomitantes (linfomas, hepatitis), la mayoría de los estudios reconocen la afectación renal como determinante en el pronóstico de estos pacientes. Así, la morbilidad atribuible directamente a la CM podría ser, por afectación directa principalmente renal y el daño (trombótico) arterial, o consecuencia de la afectación sintomática crónica durante los años de evolución de la CM.

La tasa de supervivencia en pacientes

con afectación renal varía desde más del 60% a los 5 años hasta el 30% a los 7 años, en las diferentes series. Son pocos los estudios que investigan los marcadores pronósticos de estos pacientes. No obstante, todos ellos evidencian una tasa de supervivencia significativamente menor, comparándolos con la población de su edad y sexo<sup>4,13</sup>. Los marcadores pronósticos serían la edad al diagnóstico (peor si está por encima de los 60 años), la afectación renal y el sexo masculino.

**TRATAMIENTO**

*1. Corticoides e inmunodepresores*

Antes del descubrimiento del VHC como el principal causante de la CM, la vasculitis crioglobulinémica se trataba como el resto de vasculitis, únicamente con glucocorticoides e inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina y metotrexate. En los casos graves, se recurría a la plasmaféresis. La evolución de estos pacientes era muy desfavorable, con una elevada mortalidad<sup>14</sup>.

Los inmunosupresores continúan siendo el tratamiento de elección en los casos de CM no asociada al VHC. Mientras que en los casos de CM asociada al VHC el tratamiento de elección es la terapia antiviral aunque, en los casos que no responden a dicha terapia, en las exacerbaciones agudas o en los casos de rápida progresión de la enfermedad con deterioro del funcionamiento de órganos, debido a crioglobulinemia asociada al VHC (en espera de inicio del efecto de la terapia de antiviral), es preciso el empleo de terapia inmunosupresora, generalmente basada en el uso de ciclofosfamida oral o en forma de "bolus" y glucocorticoides<sup>14</sup>.

Las dosis bajas de esteroides pueden ser útiles en el control de manifestaciones menores de la CM, como las artralgias o signos inflamatorios leves (artritis, pleuritis).

*2. Recambio plasmático*

Por otra parte, se recomienda plasmaféresis o criofiltración en caso de deterioro rápido, especialmente cuando el paciente presenta síntomas neurológicos y/o una GN rápidamente progresiva<sup>15,16</sup>, o situaciones de riesgo vital debi-

do a la vasculitis crioglobulinémica. Habitualmente se asocia a altas dosis de corticoides, inmunosupresores intravenosos y/o agentes biológicos.

### 3. Antivíricos

El tratamiento tradicional de la CM (prednisona, inmunosupresores y plasmaféresis) no es eficaz para conseguir una remisión a largo plazo, ya que no elimina el agente etiológico. El tratamiento antiviral es el tratamiento de elección de la CM asociada al VHC. Los antivirales disponibles en este momento son el interferón y la ribavirina.

No se conoce completamente el mecanismo de acción del INF- $\alpha$  en el tratamiento de la CM asociada a infección por el VHC, pero se postulan varias hipótesis. Dado que la CM está causada por una proliferación monoclonal u oligoclonal de linfocitos B, el IFN- $\alpha$ , con su efecto antiproliferativo, podría originar una supresión de las clonas de células linfoides productoras de crioglobulinas. Otra posibilidad podría ser la inhibición de la síntesis de inmunoglobulinas o ejercer una acción sobre la diferenciación de los linfocitos B. No obstante, se piensa que el principal mecanismo de acción del IFN- $\alpha$  es la inhibición de la replicación del VHC. Con su administración, el descenso de los niveles séricos de las transaminasas va seguido de una disminución del FR y de las crioglobulinas circulantes, lo cual parece indicar que se produce un descenso en los niveles de antígeno vírico y, como consecuencia, una disminución en la producción de anticuerpos específicos, con la consiguiente reducción de moléculas diana para el FR monoclonal. Así, en aquellos pacientes en los que el virus desaparece permanentemente, también desaparecen los signos y síntomas de la enfermedad, lo que indica que en ausencia de replicación del VHC no existe la CM<sup>17</sup>.

El INF- $\alpha$  puede causar una amplia variedad de efectos secundarios, y durante las dos primeras semanas de tratamiento es frecuente la aparición de un síndrome gripal, con fiebre, artromialgias y anorexia (Tabla 4)<sup>18</sup>.

Un aspecto importante a destacar es la inducción de fenómenos autoinmunes en aquellos pacientes con infección por el VHC tratados con INF- $\alpha$ . Así, la administración de INF- $\alpha$  puede asociarse a la presencia de manifestaciones clínicas autoinmunes (principalmente articulares e inducción de tiroiditis autoinmune), a la aparición de autoanticuerpos (especialmente antinucleares y anticuerpos antitiroides) o al desencadenamiento de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) latentes (lupus eritematoso sistémico). Por otra parte, se ha descrito el empeoramiento de manifestaciones vasculíticas crioglobulinémicas en pacientes VHC-CM tratados con INF- $\alpha$ .

La ribavirina es un análogo sintético de la guanosina, que presenta actividad in vitro contra una amplia variedad de virus RNA y DNA. Por sí sola, reduce los niveles de transaminasas y la inflamación hepática en pacientes con hepatitis crónica por el VHC, pero no ejerce ningún efecto significativo sobre los niveles de RNA del virus. Parece que la ribavirina ejerce su efecto inhibiendo la replicación viral al producir un desequilibrio entre las citocinas proinflamatorias (Th1-like) y las antiinflamatorias (Th2-like).

Los efectos adversos más frecuentes de la ribavirina son: anemia hemolítica reversible, prurito, rash cutáneo e insomnio. La caída en la cifra de hemoglobina tiene lugar durante el primer mes de tratamiento y obliga a una monitorización de la cifra de hemoglobina durante el mismo.

En pacientes con hepatitis crónica C, el tratamiento combinado con IFN- $\alpha$  y ribavirina es más eficaz que el tratamiento sólo con INF- $\alpha$ , a la hora de inducir una respuesta virológica, bioquímica e histológica.

Una nueva forma de interferón, el INF- $\alpha$  pegilado puede ofrecer mejores resultados que la formulación estándar. Este nuevo INF- $\alpha$  presenta una vida media más prolongada, lo que permite su administración 1 vez por semana<sup>19</sup>.

Aunque la evidencia disponible es menor en el seno de la CM asociada al

**TABLA 3**

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA CRIOGLOBULINEMIA**

**Manifestaciones generales**

- Artralgias/artritis
- Mialgias
- Astenia
- Febrícula/ fiebre

**Manifestaciones cutáneas**

- Púrpura, rash cutáneo
- Úlceras cutáneas
- Gangrena/isquemia digital
- Fenómeno de Raynaud
- Acrocianosis
- Livedo reticularis

**Manifestaciones neurológicas**

- Mononeuritis múltiple
- Polineuritis mixta
- Polineuritis sensitiva o motora pura
- Afectación de pares craneales
- Encefalopatía
- Isquemia /hemorragia cerebral

**Manifestaciones renales**

- Insuficiencia renal
- Síndrome nefrótico
- Síndrome nefrítico

**Manifestaciones hepáticas**

- Hepatopatía crónica
- Cirrosis

**Manifestaciones digestivas**

- Hemorragia digestiva
- Dolor abdominal/abdomen agudo

**Manifestaciones pulmonares**

- Hemoptisis
- Disnea

VHC<sup>20</sup>, diversos trabajos apoyan la utilización de interferón y ribavirina en combinación como primera opción<sup>21,22</sup>.

El porcentaje de respuestas al tratamiento antiviral oscila entre un 42 y un 83% de los pacientes con crioglobulinemia y, la respuesta a largo plazo entre un 0 y un 67,5% de los pacientes<sup>21,23-26</sup>. Por otra parte, varios estudios presentan un porcentaje de abandono de tratamiento

TABLA 4

EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN  $\alpha$ 

- Síndrome gripal
- Fiebre, afección del estado general
- Anorexia
- Alopecia
- Leucopenia/trombocitopenia
- Vasculitis
- Síndrome similar al LES
- Alteraciones tiroideas
- Mialgias
- Ansiedad e irritabilidad
- Trastornos del sueño
- Depresión

del 10-14% debido a la aparición de efectos adversos. Cuando se usa el INF en monoterapia se observan buenos resultados en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas purpúricas, en 50-100% de los pacientes según las series. Pero la eficacia sobre la afectación nerviosa y glomerular no parece tan clara, a diferencia de los resultados obtenidos con la terapia combinada que ha demostrado más eficacia en las manifestaciones vasculíticas (100% de la afectación cutánea, 50% en la renal, 25-75% en la afectación de los nervios periféricos). También parece que la terapia combinada reduce el número de recaídas que se produce con el INF- $\alpha$  usado aisladamente y es eficaz en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C que presentan una recaída de la enfermedad tras una respuesta previa al INF- $\alpha$  en monoterapia.

La duración del tratamiento no está claramente establecida. Algunos autores aconsejan prolongar el tratamiento antiviral combinado (incluso hasta los 18 a 24 meses) en casos de afectación grave (principalmente implicación del sistema nervioso central o periférico, o renal)<sup>27-30</sup>. Se ha comunicado mejoría en la respuesta a largo plazo con dosis más elevadas de IFN- $\alpha$  y una duración más prolongada del tratamiento.

El genotipo 1b, la carga viral pre-tratamiento y la fibrosis hepática en estadio avanzado o cirrosis se asocian a una peor respuesta al tratamiento en el caso de la crioglobulinemia asociada al VHC, lo mismo que ocurre con la hepatitis crónica C sin crioglobulinemia.

Las recaídas de las vasculitis crioglobulinémicas asociadas al VHC se suelen acompañar de positivización o repuntes de la carga viral. Así, la recurrencia de los síntomas de la vasculitis tras la retirada de los antivirales, nos debe obligar a sospechar la presencia de actividad replicativa del virus. En estos casos, sobre todo si el paciente respondió inicialmente, se debe valorar la repetición del tratamiento combinado<sup>27-32</sup>.

#### 4. Tratamientos biológicos

Nuevos agentes, como los inhibidores de la proteasa helicasa o de la RNA polimerasa RNA-dependiente, o anticuerpos monoclonales como el rituximab, probablemente mejorarán las opciones terapéuticas. Basándose en la presencia de la expansión clonal de células B, algunos autores han utilizado con éxito el rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 (una proteína de membrana presente en las diferentes etapas de maduración de los linfocitos B), que es capaz de modificar esta dinámica de los linfocitos B, al limitar la expansión clonal<sup>33</sup>. Además, aunque no existen datos concluyentes, esta terapia podría ser una estrategia protectora frente a los factores patogénicos implicados en la transformación maligna de estas clonas celulares. La mejoría clínica de los pacientes se acompaña de una mejoría también en los parámetros de laboratorio relacionados con la enfermedad, como la reducción en los niveles de IgM, FR y de crioglobulinas y la desaparición del componente monoclonal IgMk, así como la depleción de linfocitos B en sangre periférica en todos los pacientes. Estos datos indican que el rituximab inhibe la proliferación de los linfocitos B de la CM y la producción de autoanticuerpos. Aunque esta terapia no va dirigida contra el agente causal de la CM, el VHC, el con-

trol de las manifestaciones clínicas, mediante el bloqueo de eventos patogénicos como la producción de FR e inmunocomplejos, hace que pueda ser considerado como una posible terapia en los casos de CM de tipo II, en los que no sea posible la erradicación del VHC, debido a ineficacia de la terapia específica o si está contraindicado el tratamiento con agentes antivirales, o como tratamiento de inducción previo al tratamiento antiviral. Basándose en estas observaciones, en los últimos años se han desarrollado un importante número de ensayos clínicos, que han mostrado la eficacia del rituximab en las diversas manifestaciones de la crioglobulinemia<sup>34,35</sup>, incluidas la afectación renal<sup>36-38</sup> y neurológica<sup>39</sup>. En uno de estos trabajos se objetivaron dos eventos adversos graves de naturaleza infecciosa en pacientes trasplantados renales con un fuerte tratamiento inmunodepresor concomitante<sup>38</sup>. Respecto a los efectos del rituximab en la viremia del virus C se han obtenido resultados discordantes, objetivándose ascensos<sup>35</sup>, estabilidad<sup>37</sup> y descensos<sup>39</sup> en los diferentes trabajos.

No existe consenso acerca del papel del rituximab en el tratamiento de la crioglobulinemia asociada al virus C. Así, mientras autores como Quartuccio<sup>36</sup> defienden el uso de rituximab como primera línea terapéutica en pacientes con glomerulonefritis; otros autores como Bruchfeld y Cacoub<sup>40</sup> aconsejan como primera estrategia el tratamiento antiviral, reservando los anti-CD20 para situaciones concretas (no respondedores a los antivirales, cirrosis descompensada, procesos linfoproliferativos o enfermedad vaculítica grave). Un trabajo reciente del grupo de Cacoub<sup>41</sup> parece sintetizar estas dos posturas, proponiendo un tratamiento secuencial. En este trabajo, que incluye 16 pacientes, se realiza un tratamiento inicial con rituximab durante 4 semanas y posteriormente con INF y ribavirina durante 12 meses, obteniéndose una respuesta completa en 62.5 % y parcial en 31.2%. Tras un seguimiento medio de 19.4 meses, 2 pacientes recidivaron.

Existe escasa experiencia con otros

tratamientos biológicos, siendo el más frecuentemente ensayado el infliximab, con resultados desalentadores<sup>42-44</sup>. Etanercept ha sido empleado en el tratamiento de manifestaciones reumáticas en 6 pacientes con virus C, de los cuales 2 tenían crioglobulinas positivas. Destacar que en otros dos pacientes, el tratamiento con etanercept indujo la aparición de crioglobulinas<sup>45</sup>.

Otros aspectos terapéuticos a tener en cuenta son:

- Síndrome de hiperviscosidad: El tratamiento de elección es el recambio plasmático<sup>46</sup>.

- Control tensión arterial y factores de riesgo cardiovascular: En ocasiones, ante la presencia de hipertensión resistente a tratamiento farmacológico, y tras descartar afectación glomerular, se puede plantear el uso del recambio plasmático, pues con frecuencia es secundaria a la existencia de hiperviscosidad<sup>46</sup>.

- Complicaciones de nefropatía y hepatopatía: El bloqueo de la actividad del sistema renina-angiotensina se ha demostrado beneficioso para los pacientes con afectación renal y/o hipertensión arterial<sup>47</sup>.

### 5. Esquemas terapéuticos

Una vez definidas las terapias existentes, podemos estructurar la estrategia terapéutica desde diferentes puntos de vista<sup>3</sup>, aunque siempre priorizando la gravedad del proceso (Tabla 5):

a) Tratar la causa desencadenante del cuadro o tratamiento etiológico (VHC, Síndrome de Sjögren).

b) Tratar el proceso inflamatorio subyacente o tratamiento patogénico.

c) Tratar según los síntomas evidenciados o tratamiento sintomático.

#### 5.1. Tratamiento etiológico

La erradicación del VHC debiera plantearse en todos los casos de vasculitis crioglobulinémica asociada a esta infección. El tratamiento antiviral puede controlar el desorden inmunolinfoproliferativo subyacente de los linfocitos B, y delimitar la afectación secundaria. No obstante la respuesta viral de los pacientes con vasculitis crioglobulinémica

TABLA 5	
PAUTAS DE TRATAMIENTO, SEGÚN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y GRAVEDAD	
Gravedad/manifestaciones	Tratamiento
<b>Asintomático</b>	Seguimiento
<b>Leve</b> -Astenia -Artralgias	AINEs
<b>Leve-moderada</b> -Púrpura -Astenia severa -Artralgias difusas -Proteinuria -Polineuropatía mixta	AINEs Dosis bajas corticoides ± PEG-IFN y RV
<b>Severa</b> -Mononeuritis múltiple -Deterioro de función renal -Úlceras cutáneas	Rituximab ± PEG-IFN y RV
<b>Riesgo vital</b> -Glomerulonefritis rápidamente progresiva -Vasculitis sistémica -Necrosis de extremidades	Dosis elevadas corticoides Plasmaféresis Ciclofosfamida y/o Rituximab

parece menor que en aquellos sin crioglobulinas<sup>47</sup>. Por otro lado, el tratamiento antiviral puede inducir o exacerbar complicaciones y manifestaciones, como la reactivación de una vasculitis sistémica, poliartritis, neuropatía periférica e incluso casos de enfermedades autoinmunes sistémicas como el LES. Otros autores han descrito un efecto inmunomodulador en el interferón alfa, aplicándolo con éxito en pacientes con vasculitis crioglobulinémica no asociada a VHC<sup>48</sup>.

Se está desarrollando una terapia basada en una vacuna recombinante de VHC, que podría prevenir la aparición de manifestaciones extrahepáticas e incluso la "autoperpetuación" de los mecanismos autoinmunes de CM.

#### 5.2. Tratamiento patogénico y sintomático

El tratamiento se deberá adaptar a la gravedad del cuadro y de los órganos afectados (Tabla 5), individualizando la

terapia según cada paciente. En aquellos casos con astenia o artralgias la combinación de antiinflamatorios y dosis bajas de corticoides pueden ser suficientes para controlar los síntomas. No obstante algunos casos de poliartritis, precisan dosis mayores de esteroides, e incluso recurrir a ciclosporina A<sup>4</sup>. Existe poca experiencia en el uso de anti-TNF en esta situación, aunque se han comunicado respuestas favorables<sup>45</sup>. En casos de mayor gravedad se puede favorecer el aclaramiento de complejos inmunes, bien directamente con la plasmaféresis, o restaurando la actividad del sistema reticuloendotelial sobresaturado por las crioglobulinas circulantes con una dieta de bajo contenido antigénico<sup>4,49,50</sup>.

En situación de afectación severa, el tratamiento habitual consiste en la combinación de corticoides a altas dosis junto a recambio plasmático y/o ciclofosfamida. Aunque este citotóxico se puede pautar en forma de bolos mensuales, la mayoría de autores lo indican por

vía oral, a una dosis de 1 a 2 mg/kg de peso/día durante 2 a 3 meses. Algunos autores, en base a los resultados anteriormente descritos recomiendan el uso de rituximab seguido del tratamiento antiviral en este escenario<sup>51</sup>. En aquellas situaciones de riesgo vital el esquema terapéutico incluirá corticoides, recambios plasmáticos combinados con rituximab y/o inmunodepresores.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Brouet JC, Clauvel JP, Danon F et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.
- 2.- Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Font J, Ingelmo M. Infección por VHC y crioglobulinemia. *Seminarios de la Fundación de la SER* 2000;1(5):261-272.
- 3.- Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:54-63.
- 4.- Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:355-374.
- 5.- Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin E. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980;69:287-308.
- 6.- Lunel F, Musset L, Cacoub P et al. Cryoglobulinemia in chronic liver disease: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994;106:1291.
- 7.- Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169-73.
- 8.- Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, Ricci P, Muratori L, Francesconi R, et al. Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1998;91:2062-6.
- 9.- Frangeul L, Musset L, Cresta P, Cacoub P, Hureau JM, Lunel F. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1996;25:427-32.
- 10.- Musset L, Lunel F, Cacoub P, Manant PR, Silvain C, Lacombe C, et al. Increased serum immunoglobulin G1 levels in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1995;21:1755-7.
- 11.- Cacoub P, Musset L, Hausfater P, Ghillani P, Fabiani F, Charlotte F, et al. No evidence for abnormal immune activation in peripheral blood T cells in patients with hepatitis C virus infection with or without 12.- Cacoub P, Renou C, Kerr G, Hüs S, Rodenthal E, Cohen P, et al. Influence of HLA-DR phenotype on the risk of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2001;44:2118-2124.
- 13.- Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, et al. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2004; 31:2199-2206.
- 14.- Lamprecht P, Gause A and Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2507-2516.
- 15.- Guillevin L, Lhote F, Gherardi G. The spectrum and treatment of virus-associated vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:31-6.
- 16.- Glück T, Dürk H, Kötter I, Zimmermann C, Saal JG. Kryoglobulinämie bei chronischer hepatitis C: Besserung durch -Interferon unabhängig von der viruselimination. *Med Klin* 1995;90:674-80.
- 17.- Mazzaro C, Lacchin T, Moretti M, Tulissi P, Manazzone O, Colle E, et al. Effects of two different alpha interferon regimens on clinical and virological findings in mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13 Suppl13:S181-5.
- 18.- Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997;127:423-8.
- 19.- Schafer DF, Sorrell MF. Conquering hepatitis C, step by step. *N Engl J Med* 2000;343:1723-4.
- 20.- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
- 21.- Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long term followup study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3696-706.
- 22.- Mazzaro C, Zorat F, Comar C, Nascimben F, Bianchini D, Baracetti S, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 2003; 30: 1775-81.
- 23.- Cresta P, Musset L, Cacoub L, et al. Response to interferon treatment and disappearance of cryoglobulinemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut* 1999;45:122-128.
- 24.- Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon alfa 2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994;330:751-756.
- 25.- Adinolfi LE, Utili R, Zampino R, et al. Effects of long-term course of alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C associated to mixed cryoglobulinemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;11:1067-72.
- 26.- Cacoub P, Saadoun D, Limal N, et al. PEGylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 911-15
- 27.- Casato M, Agnello V, Pucillo LP, et al.: Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *Blood* 1997, 90:3865-3873.
- 28.- Durand JM, Cacoub P, Lunel-Fabiani F, et al.: Ribavirin in hepatitis C related cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1998, 25:1115-1117.
- 29.- Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, et al.: Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon- alpha. *J Rheumatol* 2000, 27:2172-2178.
- 30.- Cacoub P, Lidove O, Hausfater P, et al.: Antiviral treatment and outcome in patients with hepatitis C virus systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2001, 44:S56.
- 31.- Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O, Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:29-35.
- 32.- Dammanco F, Sansonno D, Han JH, Shyamala V, Cornacchiulo V, Iacobelli AR et al. Natural interferon-alfa versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long term, randomized, controlled study. *Blood* 1994;84:333-343.
- 33.- Czaja C, De Vita S, Russo D, Michelutti A, Fanin R, Ferraccioli G et al. Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2002;46:2252-2264.
- 34.- Zaja f, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, Michelutti A, Baccarani M, Fanin R, Ferraccioli R. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827-34
- 35.- Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon with an anti CD-20. *Blood* 2003; 101: 3818-26.

- 36.- Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, De Marchi G, Fabris M, Ferraccioli G, De Vita S. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jul;45(7):842-6.
- 37.- Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:3054-3061.
- 38.- Basse G, Ribes D, Kamar N, Mehrenberger M, Sallusto F, Esposito L, Guitard J, Lavayssière L, Okxman F, Durand D, Rostaing L. Rituximab therapy for mixed cryoglobulinemia in seven renal transplant patients. *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 2308-10.
- 39.- Cavallo R, Roccatello D, Menegatti E, Naretto C, Napoli F, Baldovino S. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy. *J Neurol* 2009; 256: 1076-82.
- 40.- Bruchfeld A, Saadoun D, Cacoub P. Treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia-anti-viral therapy vs rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jun;45(6):783-4;
- 41.- Saadoun S, Resche-Rigon M, Sene D, Perard L, Karras A, Cacoub P. Rituximab combined with Peg-interferon  $\alpha$ -ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1431-36.
- 42.- Chandesris MO, Gayet S, Schleinitz N et al. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C associated mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43: 532-533.
- 43.- Koukoulaki M, Abeygunasekara I SC, Smith KGC, Jayne DRW. Remission of refractory hepatitis C-negative cryoglobulinaemic vasculitis after rituximab and infliximab. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 213-216.
- 44.- L Josselin, A Mahr, P Cohen, C Pagnoux, G Guaydier-Souquières, G Hayem, C Job-Deslandre, F Liferman, J Pourrat and L Guillevin. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotizing vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67;1343-46;
- 45.- Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology* 2007; 46:97-9
- 46.- Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S. Hyperviscosity Syndrome in Cryoglobulinemia: Clinical Aspects and Therapeutic Considerations. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003;29:473-7.
- 47.- Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, et al. Treatment with peg-interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005; 42:632-638.
- 48.- Casato M, Lagana B, Pucillo LP, Quinti I. Interferon for hepatitis C virus-negative type II mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1998; 338:1386-1387
- 49.- Meltzer M, Franklin EC, Elias K, et al. Cryoglobulinemia: a clinical and laboratory study. II: Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966; 40:837-856.
- 50.- Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4-13.
- 51.- Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheum* 2008; 20: 23-28.