Vasculitis crioglobulinémica con compromiso renal en pacientes con crioglobulinemia mixta esencial sin relación con infección por virus de la hepatitis C. Descripción de una serie de casos y revisión de la bibliografía

Ricardo Silvarino*, Gabriela Otatti, Pablo Iglesias, José Boggia, Sofía San-Román y Óscar Noboa

Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Resumen

La vasculitis crioglobulinémica es una vasculitis de vaso pequeño relacionada con crioglobulinas. Afecta a piel, articulaciones, sistema nervioso periférico y riñones. En el plano renal, el compromiso predominante es el glomerular, con manifestaciones histopatológicas caracterizadas por un patrón membranoproliferativo acompañado de depósito de inmunocomplejos. El objetivo de este trabajo es describir su presentación clínica, características histopatológicas, respuesta al tratamiento y pronóstico en una serie de pacientes con vasculitis crioglobulinémica renal relacionada con crioglobulinemia mixta confirmada por biopsia. Se incluyó a seis pacientes, cuatro de sexo femenino, con una media de edad de 47,6 (17-63) años. Cinco pacientes se presentaron con afectación glomerular grave (síndrome nefrítico, insuficiencia renal de rápida progresión). El patrón histopatológico más frecuente fue el de la glomerulonefritis membranoproliferativa con depósito de inmunocomplejos. En dos casos se identificó enfermedad subyacente (autoinmunitaria, infecciosa). Todos recibieron tratamiento inicial basado en glucocorticoides; en dos se realizó recambio plasmático terapéutico y en tres ciclofosfamida. Como mantenimiento, la totalidad recibió corticoides vinculados con mofetil micofenolato o rituximab. Un paciente falleció poco después del diagnóstico. Se completó un seguimiento de 24,2 meses, al final del cual tres mostraron respuesta parcial y dos respuesta completa.

Palabras clave: Vasculitis crioglobulinémica. Crioglobulinemia mixta esencial. Glomerulonefritis membranoproliferativa.

Cryoglobulinemic vasculitis with renal involvement in patients with essential mixed cryoglobulinemia unrelated to hepatitis C virus infection. Description of a case series and review of the literature

Abstract

Cryoglobulinemic vasculitis is a small vessel vasculitis associated with the presence of cryoglobulins. It compromises skin, joints, peripheral nervous system and kidneys. In the kidney the predominant compromise is glomerular, with histopathological manifestations characterized by a membranoproliferative pattern associated with immune complex deposition. The objective of this paper is to describe the clinical presentation, histopathological characteristics, treatment response and prognosis of a series of patients with renal cryoglobulinemic vasculitis associated with mixed cryoglobulinemia, confirmed

Correspondencia:

*Ricardo Silvarino
E-mail: rsilvarino@gmail.com,
rsilvarino@hc.edu.uy

Fecha de recepción: 28-05-2020
Fecha de aceptación: 23-06-2020
DOI: 10.24875/NEFRO.20000016

Disponible en internet: 17-12-2020
Nefro Latinoam. 2020;17:100-107
www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2020 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

by biopsy. Six patients, 4 female, with a mean age of 47.6 (17-63) years were included. Five patients presented with severe glomerular involvement (nephritic syndrome, rapidly progressive renal failure). The most frequent histopathological pattern was membranoproliferative glomerulonephritis with immune complex deposition. In 2 cases underlying disease (autoimmune, infectious) was found. All received initial treatment based on glucocorticoids, in two therapeutic plasma replacement was performed and in three cyclophosphamide it was administered. As maintenance, the whole received corticosteroids associated with mofetil mycophenolate or rituximab. One patient died shortly after diagnosis. A 24.2-month follow-up was completed, at the end of it, 3 presented partial response and 2 complete response.

Key words: Cryoglobulinemic vasculitis. Essential mixed cryoglobulinemia. Membranoproliferative glomerulonephritis.

Introducción

Las crioglobulinas son complejos inmunitarios que se precipitan *in vitro* a temperaturas < 4°C y se resolubilizan luego de calentarse a 37°C. Brouet, et al.¹ propusieron una clasificación basada en la clonalidad y el tipo de inmunoglobulinas y establecieron la división en crioglobulinemia de tipo I (inmunoglobulinas [Ig] monoclonales únicas de tipo IgM, IgG, IgA [menos frecuente] o cadenas ligeras), crioglobulinemia de tipo II (IgG policlonal relacionada con IgM monoclonal con actividad de factor reumatoide) y crioglobulinemia de tipo III (IgG e IgM policlones con actividad de factor reumatoide). Las crioglobulinemias de tipos II y III se denominan crioglobulinemias mixtas¹. En la producción de crioglobulinas pueden intervenir múltiples causas; las crioglobulinemias de tipo I se relacionan con gammopatías monoclonales y procesos linfoproliferativos, sobre todo de células B²; la crioglobulinemia tipo II se vincula muchas veces con infección por el virus de la hepatitis C (además de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o el virus de la hepatitis B) y enfermedades linfoproliferativas. La crioglobulinemia de tipo III se relaciona con infecciones (virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana)³ y enfermedades autoinmunitarias, entre otras causas^{4,5}. Las crioglobulinemias mixtas representan la manifestación más frecuente de la enfermedad (65-75%) y, dentro de ellas, la infección por el virus de la hepatitis C es la causa más prevalente de la crioglobulinemia³. Hasta en 15% de los casos de crioglobulinemia mixta no se identifica una causa desencadenante y en tal caso se conoce como “crioglobulinemia mixta esencial”⁶.

La vasculitis crioglobulinémica (VC) es una vasculitis de vaso pequeño vinculada con crioglobulinas. Compromete en especial a piel, articulaciones, sistema nervioso periférico y riñones⁴. En términos renales, la afectación predominante es la glomerular con manifestaciones histopatológicas caracterizadas por un patrón membranoproliferativo acompañado de depósito de inmunocomplejos⁷. Los depósitos hialinos homogéneos,

nodulares y eosinofílicos que ocupan algunas luces capilares en forma de trombos hialinos intraluminales constituyen un hallazgo glomerular característico⁸. Las alteraciones tubulointersticiales son inespecíficas. En el plano vascular puede hallarse vasculitis de arteriolas, pequeñas y medianas arterias, y necrosis fibrinoides de la pared vascular; también pueden visualizarse trombos hialinos similares a los identificados a nivel glomerular⁹. La comprensión de los mecanismos patogénicos ha mostrado avances notorios en las últimas décadas que permiten establecer el diagnóstico etiológico en una proporción mayor de casos, y la aparición de nuevas modalidades terapéuticas ha llevado a pensar en un cambio en el pronóstico de la enfermedad. El objetivo de este trabajo es describir la forma de presentación clínica, las características histopatológicas, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de una serie de pacientes con vasculitis crioglobulinémica renal confirmada por biopsia, en relación con crioglobulinemia mixta.

Pacientes y métodos

Se incluyó a pacientes del Registro Uruguayo de Glomerulopatías en el periodo comprendido entre 2000 y 2020 con diagnóstico de crioglobulinemia mixta, de acuerdo con la clasificación que propuso el grupo italiano para el estudio de las crioglobulinemias¹⁰ (Tabla 1). Todos tenían vasculitis crioglobulinémica según los criterios propuestos¹¹ y compromiso renal demostrado por biopsia. Se revisó la historia clínica y se obtuvieron datos patronímicos, manifestaciones clínicas y analíticas, hallazgos histopatológicos de la biopsia renal, tratamiento instituido y respuesta a él. Se consideró como tiempo de seguimiento el lapso comprendido entre la realización de la biopsia renal y la última consulta médica consignada en la historia clínica. En referencia a las manifestaciones clínicas y analíticas de compromiso renal se definieron las alteraciones urinarias asintomáticas (AUA) frente a

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la crioglobulinemia mixta

Criterio	Mayor	Menor
Serológico	Crioglobulinas mixtas C4 bajo	Factor reumatoide (+) VHC (+) VHB (+)
Patológico	Vasculitis leucocitoclástica	Infiltrados de células B clonales (hígado o médula ósea)
Clínico	Púrpura	Hepatitis crónica Glomerulonefritis membranoproliferativa Neuropatía periférica Úlceras de piel

VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B;
C4: factor C4 del complemento.

Síndrome de crioglobulinemia mixta "definido"

- Crioglobulinas mixtas en suero ($\pm$ C4 bajo) + púrpura + vasculitis leucocitoclástica
- Crioglobulinas mixtas en suero ($\pm$ C4 bajo) + 2 criterios clínicos menores + 2 criterios serológicos/patológicos menores

Síndrome de crioglobulinemia mixta "incompleto o posible"

- Crioglobulinas mixtas en suero o C4 bajo + 1 criterio clínico menor + 1 criterio serológico menor $\pm$ 1 criterio patológico menor
- Púrpura o vasculitis leucocitoclástica + 1 criterio clínico menor + 1 criterio serológico menor $\pm$ 1 criterio patológico menor
- 2 criterios clínicos menores + 2 criterios serológicos menores $\pm$ 2 criterios patológicos menores

Crioglobulinemia mixta "esencial" o "secundaria"

Ausencia o presencia de alteraciones conocidas (infecciosas, inmunológicas o neoplásicas) al momento del diagnóstico

las alteraciones en el sedimento urinario (proteinuria < 1 g/24 h, hematuria, cilindruria) en ausencia de hipertensión arterial (HTA) y con filtración glomerular calculada (FGC) > 60 ml/min/1.73 m². El síndrome nefrótico (S-No) se definió respecto de proteinuria ≥ 3.5 g/24 h, albuminemia plasmática < 3.5 g/dl y edemas de intensidad variable. El síndrome nefrítico (S-Ne) se definió por edemas, hematuria e HTA, con proteinuria de 24 h no nefrótica e insuficiencia renal de rápida progresión (IRRP) definida como el descenso $> 50\%$ del FGC respecto de valores basales en un periodo de una semana hasta menos de tres meses.

Se definió respuesta completa (RC) frente al descenso de valores de creatininemia a valores basales (o FGC > 60 ml/min), en relación con una disminución de la proteinuria a < 0.5 g/24 h. La respuesta parcial (RP) se definió como la estabilización de la creatininemia vinculada con el descenso de al menos 50% de los valores de proteinuria iniciales. Se consideró falta de respuesta cuando los pacientes no alcanzaron RC o RP. Los investigadores analizaron los datos, sin información

Figura 1. Púrpura vascular en un paciente con crioglobulinemia mixta.

patronímica identificatoria del paciente y se comprometieron a respetar la normativa legal vigente: ley de Habeas Data (Nº 18331). El estudio recibió aprobación del comité de ética del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Resultados

Se incluyó a seis pacientes, cuatro de sexo femenino, con una media de edad de 47.6 (17-63) años. En la **Tabla 2** se resumen las principales características de la población. Entre las manifestaciones extrarrenales figuran las cutáneas y mucosas como las más frecuentes, y dentro de ellas la púrpura vascular (**Fig. 1**), el livedo reticular y el fenómeno de Raynaud. Un caso se presentó con hemorragia alveolar, que fue recurrente en el tiempo (**Tabla 2**). En cuanto a las manifestaciones renales, en la **Tabla 3** se resumen los principales signos renales clínicos, analíticos e histopatológicos al momento de la biopsia. Cinco pacientes tenían hipertensión arterial inicial, uno de ellos como una fase acelerada de la hipertensión. A excepción del caso 6, que se presentó con alteraciones urinarias asintomáticas, los otros pacientes tuvieron manifestaciones graves de compromiso glomerular, en tres casos como insuficiencia renal de rápida progresión (IRRP). Cuatro casos (1-4) mostraron proteinuria nefrótica inicial y la totalidad de los pacientes microhematuria.

El patrón histopatológico más frecuente fue el de glomerulonefritis membranoproliferativa (**Fig. 2**), presente en cinco de seis pacientes. En éstos, la inmunofluorescencia confirmó el depósito tisular de inmunocomplejos (**Fig. 2**). El caso restante (caso 3) reveló un patrón de glomerulonefritis con proliferación extracapilar e intracapilar difusas sin componente membranoproliferativo. En cuatro pacientes se identificaron

Tabla 2. Características generales, manifestaciones extrarrenales y analíticas iniciales de la enfermedad

Caso	Edad (años)	Sexo	Piel/mucosas	SNP	Otras manifestaciones	Enfermedad subyacente o adjunta	Criog.	Crioc (%)	FR (U/ml)	C4 (mg/dl)
1	41	F	LR, AC			RN	-	-	1010	7
2	17	F					+	1	267	7
3	54	M	LR, U, CAP-Bx			EI	+	1	16	8
4	51	F	PUR			RN	+	1	2200	2
5	63	F	U, PUR, UO, VL-Bx	PNP	HA, CI	RN, SS, EC	+	2	1510	1
6	60	M	PUR, VL-Bx				N	N	14.5	2

AC: acrocianosis; CAP-Bx: biopsia de piel indicativa de capilaritis inespecífica; CI: colitis inespecífica; Crioc: criocrito en plasma; Criog: presencia de crioglobulinas en plasma; C4: fracción C4 de complemento en plasma; EC: enfermedad celiaca; EI: endocarditis infecciosa; F: femenino; FR: factor reumatoide; HA: hemorragia alveolar; LR: livedo reticular; M: masculino; PNP: polineuropatía sensitivomotora; PUR: púrpura vascular; RN: fenómeno de Raynaud; SNP: sistema nervioso periférico; SS: síndrome de Sjögren; U: úlceras de piel; UO: úlceras orales; VL-Bx: biopsia de piel indicativa de vasculitis leucocitoclástica.

Figura 2. Hallazgos histopatológicos más frecuentes en la serie de casos descrita. 1, proliferación intracapilar (flecha blanca) y trombo hialino intracapilar (flecha negra). 2, trombosis capilar segmentaria (flechas negras). 3, imágenes de “doble contorno” (flecha blanca). 4, trombosis arteriolar (flecha negra); necrosis fibrinoide (flecha blanca). 5, inmunofluorescencia con marcación de inmunosero IgG. 6, inmunofluorescencia con marcación de inmunosero IgM. Imágenes de histopatología del caso 5.

semilunas (crescentes) en la histopatología, sin superar el 25% en ninguno de los casos. En estos pacientes, la presentación clínica fue la de IRRP y síndrome nefrítico.

En dos de los seis casos se halló enfermedad subyacente vinculada con la crioglobulinemia. En el caso 3, el paciente cursaba con una endocarditis infecciosa bacteriana confirmada por hemocultivos con desarrollo de enterococos y ecocardiograma que reveló vegetaciones en la válvula mitral. En el caso 5, la paciente

tenía una enfermedad de Sjögren diagnosticada a partir de manifestaciones clínicas de síndrome seco (xerostomía, xeroftalmía, sequedad vaginal) y biopsia de glándula salival consistente. En el resto de los casos se descartaron neoplasias hematológicas, enfermedades autoinmunitarias e infecciones y se catalogaron como crioglobulinemia mixta esencial.

En la totalidad de los pacientes se instituyó un tratamiento inicial basado en glucocorticoides, en la mayor parte de los casos metilprednisolona intravenosa

Tabla 3. Presentación renal: clínica, analítica, histopatología, tratamiento y evolución

Caso	S-nefrológico	HTA	Cr (mg/dl)	prU (g/24 h)	hU	Histopatología	Prol-EC	SL (%)	Prol-IC	FIAT	IS-IF	Tratamiento inicial	Tratamiento mantenimiento	Evolución
1	S-No	Sí	2.6	5.94	++	GNMP-AIC	No	0	No	No	IgG, IgM, IgA, C1q, C3	PDN	PDN, MMF, HCQ	RP
2	IRRP	Sí	6.8	7.86	++	GNMP-AIC	Sí	25	Sí	Sí ²	IgG, IgM, IgA, C1q, C3	MP, RPT, CIC	PDN, RTX	RP
3	IRRP	Sí	8.4	3.56	+++	GNPD	Sí	20	Sí	Sí ²	IgM, C3	MP		M
4	IRRP	Sí ¹	4.2	5.32	+++	GNMP-AIC	Sí	10	Sí	No	IgG, IgM, IgA, C1q, C3	MP, CIC	PDN, RTX	RC
5	S-Ne	Sí	2.1	2.35	++	GNMP-AIC	Sí	15	Sí	Sí ²	IgG, IgM, IgA, C1q, C3, K, L	MP, RPT, GII, CIC	PDN, RTX, MTX	RC
6	AUA	No	1.0	1.25	++	GNMP-AIC	No	0	No	No	IgG, IgM, IgA, C1q, C3	PDN	PDN, MMF, CYA, RTX	RP

AUA: alteraciones del sedimento urinario; Cr: creatinemia plasmática; CYA: ciclosporina A oral; C1q: fracción C1q del complemento; C3: fracción C3 del complemento; FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubular; GGt: gammaglobulina hiperinmunitaria intravenosa; GNMP-AIC: glomerulonefritis membranoproliferativa relacionada con inmunocomplejos; GNPD: glomerulonefritis proliferativa difusa; HCQ: hidroxiquina oral; IgG: inmunoglobulina G; HTA: hipertensión arterial; hU: hematuria; IgM: inmunoglobulina M; IgA: inmunoglobulina A; IS-IF: positividad para inmunoseros en la inmunofluorescencia realizada al tejido renal; IRRP: insuficiencia renal de rápida progresión; K: cadenas livianas kappa; L: cadenas livianas lambda; M: muerte; MMF: metilmetotrexato intravenoso; MTX: metotrexato oral; MP: metilprednisolona intravenosa; Prol-EC: proliferación extracapilar; Prol-IC: proliferación intracapilar; prU: proteinuria en orina de 24 h; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RPT: recambio plasmático terapéutico; RTX: rituximab intravenoso; SL (%): porcentaje de semilunas (crescentes); S-nefrológico: síndrome nefrítico; S-No: síndrome nefrítico; S-Ne: síndrome nefrítico en fase acelerada.

²FIAT leve.

seguida de prednisona oral. En dos enfermos se realizó un recambio plasmático terapéutico antes de consolidarse el tratamiento inmunosupresor. En tres individuos se prescribió ciclofosfamida intravenosa como tratamiento de inicio. En un caso se agregó gammaglobulina hiperinmunitaria al tratamiento inicial. Como tratamiento de mantenimiento, la totalidad de los pacientes recibió prednisona oral junto con mofetil micofenolato o rituximab. En un caso se añadió al mantenimiento hidroxiquina oral, en otro metotrexato oral y en otro más ciclosporina oral (Tabla 3).

Se completó un seguimiento (media) de 24.2 meses. En ese periodo, un paciente murió (caso 3) en el contexto del tratamiento inicial. Se trataba de una vasculitis crioglobulinémica en el escenario de una endocarditis infecciosa confirmada, cuya causa de muerte fue un sangrado intracraneal secundario a rotura de aneurisma. Dos pacientes mostraron una respuesta completa al final del seguimiento y los restantes tres casos una respuesta parcial. Ningún sujeto desarrolló dependencia de la diálisis al final del seguimiento. Luego del tratamiento inicial no hubo recaídas en cuatro de los cinco pacientes vivos. Un paciente (caso 5) sufrió tres recaídas graves que respondieron de manera inicial al tratamiento corticoide (Fig. 3). En las últimas dos recaídas apareció insuficiencia renal grave anúrica que requirió hemodiálisis, vasculitis de piel y hemorragia alveolar. Las manifestaciones clínicas y analíticas mejoraban con recambio plasmático terapéutico, pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida intravenosa. Tras dos recaídas sucesivas se consolidó el tratamiento con rituximab y se obtuvo una respuesta completa clínica y renal. Se mantuvo con tratamiento de mantenimiento a base de metotrexato oral a dosis baja y rituximab: 1 g cada seis meses durante el primer año, seguido de 1 g anual. Al final del seguimiento (48 meses) se mantiene con respuesta completa.

Discusión

Se presentó una serie de casos de vasculitis crioglobulinémica con afectación renal. La prevalencia de esta anomalía se conoce poco, debido en parte a la heterogeneidad de sus causas, experiencia técnica del laboratorio al establecer el diagnóstico y presentación clínica¹². En Uruguay, la prevalencia de glomerulonefritis relacionada con vasculitis crioglobulinémica se aproxima a 0.8%¹³.

La mayor parte de los laboratorios confirma crioglobulinas mediante la precipitación de proteínas bajo mantenimiento del plasma del paciente a 4°C y la desaparición

Figura 3. Evolución de parámetros clínicos y analíticos de paciente con vasculitis crioglobulinémica (caso 5). PBR: biopsia renal; V-LC: vasculitis leucocitoclástica cutánea; LRA: lesión renal aguda; RPT: recambio plasmático terapéutico; HD: hemodiálisis; MP: metilprednisolona intravenosa; CF750: ciclofosfamida intravenosa en dosis de 750 mg; PDN: prednisona oral; AZA: azatioprina oral; Mtx: metotrexato oral; RTx: rituximab intravenoso; Cmp: complementemia C4; FR: factor reumatoide; Cr (p): creatinemia plasmática.

de la precipitación cuando la temperatura se eleva a 37°C. La precipitación casi siempre ocurre en horas en la crioglobulinemia de tipo I, pero puede ser más tardía en las de tipos II y III, por lo que la muestra debe almacenarse durante al menos siete días a una temperatura de 1°C a 4°C¹⁴. Los centros de mayor experiencia consideran un valor significativo de crioglobulinas cuando éste es > 0.05 g/L en dos determinaciones^{1,15,16}. La caracterización del tipo de crioglobulina se realiza mediante inmunofijación o inmunoelectroforesis y se cuantifica la cifra de criocrito al determinar el porcentaje sobre el total del volumen mediante un tubo apropiado¹². La utilización de inmunotransferencia para la caracterización inmunológica es un método sensible y específico, y logra una identificación completa en 98% de los casos en comparación con la inmunofijación e inmunoelectroforesis y la confirmación es correcta en 54 y 28% de los casos, respectivamente⁶. Son posibles diagnósticos falsos negativos si no es adecuada la manipulación preanalítica de la muestra, que debe extraerse y centrifugarse en un ambiente a 37°C para evitar la precipitación antes de su análisis¹⁴.

La expresión clínica de la enfermedad es extremadamente variable. La fatiga es un síntoma muy

frecuente, notificada en 80 a 90% en las series publicadas^{5,6}. La manifestación cutánea más común es la púrpura palpable descrita en 70 a 90% de los afectados^{6,14}; ésta es la manifestación cutánea habitual en esta serie (Fig. 1). Otras expresiones como artralgias (40-60%), artritis (10%), polineuropatía periférica (60-70%) y compromiso del sistema nervioso central (10%) tienen una frecuencia variable⁶ y se identificaron en algunos de los casos (Tabla 2). Las manifestaciones renales se comunican en 20 a 35% de los pacientes^{1,2,6,9,16-18}. La expresión más frecuente en todos los informes es el compromiso glomerular con un patrón histopatológico de glomerulonefritis membranoproliferativa¹⁶⁻¹⁸, presente en cinco de los seis casos de esta serie.

El tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica depende de la enfermedad subyacente y las manifestaciones clínicas de la vasculitis. En todos los casos se recomienda como medida general reducir al mínimo la exposición a bajas temperaturas. En la crioglobulinemia de tipo I, el tratamiento es el de la enfermedad hematológica subyacente (gammopatía monoclonal, síndrome linfoproliferativo). En pacientes con crioglobulinemia mixta secundaria a infecciones (virus de la

Figura 4. Propuesta terapéutica de la crioglobulinemia mixta sin relación con infecciones.

GI: gastrointestinal; GMSI: gammopatía monoclonal de significado incierto; GNRP: glomerulonefritis de rápida progresión; IS: inmunosupresores; SNC: sistema nervioso central.

Individualizar: en casos de enfermedad con presentación grave relacionada con infecciones puede plantearse tratamiento inmunosupresor relacionado con el tratamiento antiinfeccioso específico.

hepatitis C, hepatitis B, inmunodeficiencia humana), el tratamiento debe incluir fármacos antivirales más la adición del tratamiento inmunosupresor para controlar las manifestaciones de la vasculitis. El tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica sin relación con infecciones debe planificarse en función de la gravedad de los signos clínicos (Fig. 4). En esta serie, la totalidad de los pacientes se trató con el criterio planteado en el algoritmo presentado, con base en un tratamiento inicial que incluyó corticoides e inmunosupresores, y un tratamiento posterior de consolidación que incluyó corticoides orales e inmunosupresores. El rituximab ha asumido una función central como parte del tratamiento. Tres estudios controlados aleatorizados y un estudio de seguimiento^{19,20-22} demostraron la superioridad de la adición de rituximab en comparación con el tratamiento aislado de la causa subyacente (hepatitis C en su mayor parte) en el tratamiento de la crioglobulinemia mixta. Con excepción de algunos pacientes incluidos en el estudio de De Vita²⁰, todos los enfermos tenían crioglobulinemia en el contexto de infección por el virus C. En la serie presentada, cuatro de los seis pacientes recibieron tratamiento con rituximab y al final del

seguimiento se mantuvieron dos con respuesta parcial y los otros dos con respuesta completa.

Conclusiones

El compromiso renal por vasculitis crioglobulinémica es una alteración poco frecuente pero grave y puede llevar a la muerte o la necesidad de diálisis permanente. Se presenta como síndrome nefrótico impuro, síndrome nefrítico e insuficiencia renal de rápida progresión; la manifestación histopatológica más frecuente es el patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa con depósito de inmunocomplejos. La sospecha clínica, la búsqueda analítica de crioglobulinas y la biopsia renal son los pilares para el diagnóstico. El tratamiento se basa en la presencia o ausencia de enfermedades subyacentes, así como en la gravedad de las manifestaciones de la vasculitis.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Nelson Acosta y Rubén Coitiño por el aporte de los estudios histopatológicos y las imágenes obtenidas de éstos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Este trabajo no recibió ningún tipo de financiamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. 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;57:775-788.
2. Terrier B, Karras A, Kahn JE, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore).* 2013;92:61.
3. Túlio M, Carvalho L, Bana e Costa T, Chagas C. Mixed cryoglobulinemia: a diagnostic and therapeutic challenge. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr-2017-219768.
4. Dispenzieri A, Gorevic PD. Cryoglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13:1315-1349.
5. Tedeschi A, Barate C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Rev.* 2007;21:183-200.
6. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia vasculitis. *Am J Med.* 2015;128:950-955.
7. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis-a new look at an old entity. *N Engl J Med.* 2012;366:1119-31.
8. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. In: *Seminars in arthritis and rheumatism.* Elsevier, 2004, pp 355-374.
9. Anis S, Abbas K, Mubarak M, Ahmed E, Bhatti S, Muzaffar R. Vasculitis with renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia: case report and mini-review. *World J Clin cases.* 2014;2:160-6.
10. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55:4-13.
11. De Vita S, Soldano F, Isola M, Monti G, Gabrielli A, Tzioufas A, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1183-1190.
12. Terrier B, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:10-18.
13. Garau M, Cabrera J, Ottati G, Caorsi H, Gonzalez Martinez F, Acosta N, et al. Temporal trends in biopsy proven glomerular disease in Uruguay, 1990-2014. *PLoS One.* 2018;13:e0206637.
14. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood.* 2017;129:289-298.
15. Musset L, Diemert MC, Taibi F, Cacoub P, Leger JM, Boissy G, et al. Character cryoglobulins by immunoblotting. 1992;38:798-802.
16. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, De La Red G, 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.
17. Ojemakinde K, Turbat-Herrera EA, Zeng X, Gu X, Herrera GA. The many faces of cryoglobulinemic nephropathy: a clinico-pathologic study of 47 cases with emphasis on the value of electron microscopy. *Ultrastruct Pathol.* 2014;38:367-376.
18. Zaidan M, Terrier B, Pozdzik A, Frouget T, Rioux-Leclercq N, Combe C, et al. Spectrum and prognosis of noninfectious renal mixed cryoglobulinemic GN. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1213-1224.
19. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, Gatti P, De Re V, Contedua V, et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood.* 2010;116:343-53.
20. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:843-853.
21. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:835-842.
22. Quartuccio L, Zuliani F, Corazza L, Scaini P, Zani R, Lenzi M, et al. Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study. *J Autoimmun.* 2015;1-6.