

# Respuesta tardía a rituximab y antivirales de acción directa en crioglobulinemia asociada a virus de la hepatitis C

Laura Paniagua<sup>1</sup>, Silvia Goñi<sup>2</sup>, Ignacio Lorenzo<sup>3</sup>, Clara Boneta<sup>1</sup>, Ángel Panizo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

<sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

<sup>3</sup>Servicio de Nefrología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

<sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

NefroPlus 2023;15(1):79-82

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

La crioglobulinemia es una enfermedad sistémica caracterizada por la presencia de crioglobulinas en el suero. Estas se pueden detectar en el 25-30% de los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. La mayoría de los pacientes con crioglobulinas circulantes permanecen asintomáticos y no requieren tratamiento inmediato. No obstante, el 10-15% de los pacientes presentan vasculitis crioglobulinémica, con un amplio espectro de síntomas que incluyen desde manifestaciones leves o en una pequeña proporción de pacientes hasta presentaciones potencialmente mortales. Presentamos el caso de una paciente con vasculitis crioglobulinémica con afectación sistémica y renal grave, en la cual se consiguió una respuesta viral sostenida y remisión de las manifestaciones clínicas sistémicas de forma segura y eficaz con inmunosupresores y antivirales de acción directa, algo inusual en pacientes con esta presentación clínica.

**Palabras clave:** Virus de la hepatitis C. Vasculitis crioglobulinémica. Antivirales de acción directa. Rituximab.

## INTRODUCCIÓN

La crioglobulinemia mixta (CM) se trata de una vasculitis sistémica caracterizada por afectación de múltiples órganos secundaria al depósito de inmunocomplejos, principalmente complejos mixtos de inmunoglobulina (Ig) G-IgM y complemento, en vasos de pequeño tamaño<sup>1</sup>. Estos inmunocomplejos crioprecipitables son el resultado de una proliferación clonal de células B, habitualmente desencadenada por el estímulo producido por el virus de la hepatitis C (VHC), que se deposita en los órganos afectados<sup>2</sup>.

Hasta el 70-90% de los pacientes con CM presentan VHC<sup>3</sup>. El tratamiento está centrado en la eliminación del estímulo viral mediante los antivirales de acción directa (AAD) junto con terapias que evitan la proliferación clonal de linfocitos B<sup>4</sup>. La supresión sostenida de la replicación del virus se asocia con una tasa significativamente mayor de remisión clínica completa<sup>3</sup>. Sin embargo, en los pacientes con afectación renal se desconoce su eficacia y seguridad, posiblemente debido a la imposibilidad de los AAD de suprimir el proceso inmunológico una vez desencadenado<sup>4</sup>. Se ha sugerido que la combinación de antivirales y rituximab ejerce un efecto sinérgico<sup>5</sup>. El rituximab ha demostrado acortar la remisión clínica en aquellos pacientes con manifestaciones clínicas graves<sup>3</sup>.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 53 años, sin antecedentes médicos de interés. Acude a Urgencias por disnea de mínimos esfuerzos y anuria. Refiere un cuadro de 4 meses de evolución consistente en astenia, artralgias, disnea de medianos-mínimos esfuerzos junto con anuria de 24-48 h. Asocia inicialmente hipertensión arterial grave, taquicardia, taquipnea, palidez muco-

**Correspondencia:** Laura Paniagua

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Navarra.

C. de Irúnlarrea, 3, 31008 Pamplona.

[l.paniagua.garcia@cfnavarra.es](mailto:l.paniagua.garcia@cfnavarra.es)

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

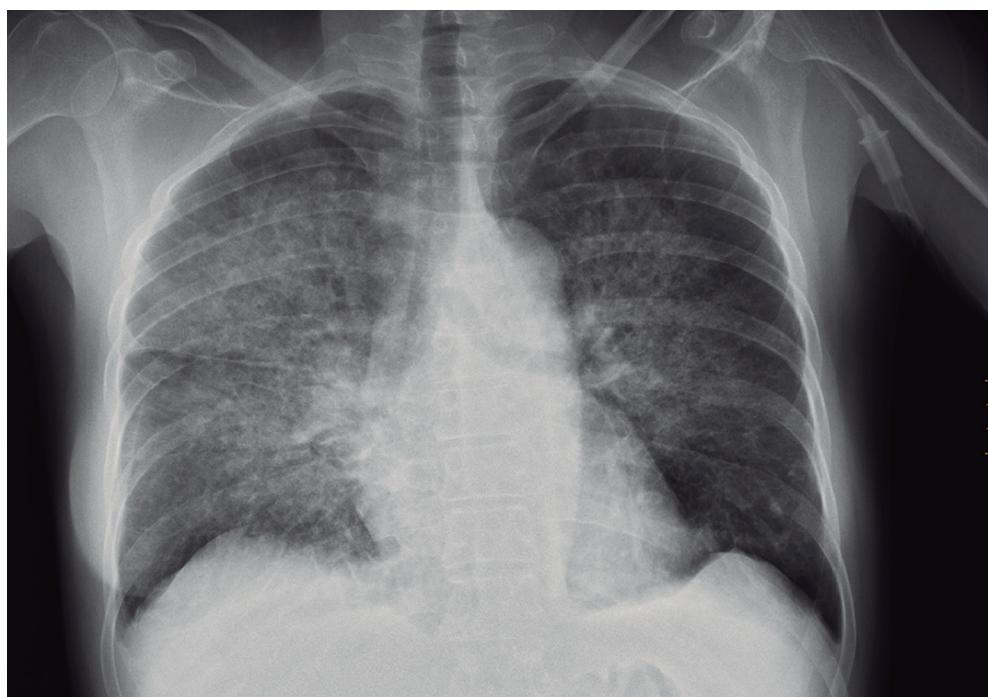
cutánea, ascitis y edemas en miembros inferiores. Cabe destacar un infiltrado alveolointersticial bilateral en la radiografía de tórax, interpretado como edema agudo de pulmón (fig. 1), anemia, aumento de lactato-deshidrogenasa (LDH) con presencia de esquistocitos, creatinina plasmática de 9,5 mg/dl,  $K^+$  de 5,2 mEq/l, elevación de bilirrubina a expensas de la directa y transaminasas en el límite alto de la normalidad. La ecografía abdominal revela derrame pleural bilateral e hígado de contornos regulares y ecogenicidad homogénea. Requiere ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por insuficiencia respiratoria y *shock* con necesidad de soporte hemodinámico, transfusional, respiratorio y renal. En la intubación orotraqueal, se pone de manifiesto hemorragia pulmonar activa, que precisa ventilación mecánica prolongada. Se objetiva un complemento C4 suprimido con complemento C3 bajo, factor reumatoideo elevado y crioglobulinas positivas con componente IgM monoclonal. Los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y los anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) son negativos. La biopsia renal muestra glomerulonefritis proliferativa mesangial focal con escaso componente exudativo, pauciinmune y con depósitos glomerulares (fig. 2); aunque inespecífico, se interpreta como nefropatía crioglobulinémica. Con el diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GnRP) y hemorragia pulmonar, se comienza con plasmaféresis con reposición de plasma y tratamiento con bolo de metilprednisolona (MP). Presenta anticuerpos positivos y carga viral frente al VHC con genotipo 4. Se realiza una biopsia hepática con hallazgos compatibles con hepatitis crónica con signos de actividad por infiltrado inflamatorio mixto de neutrófilos y linfocitos, por lo que recibe AAD durante 12 semanas (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +

ribavirina). Se asocia rituximab en dos dosis de 1 g con un intervalo de 14 días entre cada una, como tratamiento etiológico del proceso glomerular. Tras 17 sesiones de plasmaféresis presenta mejoría clínica y es dada de alta de la UCI a planta de Nefrología en anuria dependiente de hemodiálisis y con respuesta viral sostenida (RVS) a las 12 semanas del inicio del tratamiento. La evolución clínica en los meses posteriores es muy buena con buen control tensional, negativización de crioglobulinas y normalización de C3, y queda incluida en programa crónico de hemodiálisis hospitalaria a través de catéter yugular derecho. A los 12 meses, recupera diuresis y, paralelamente, la función renal mejora de manera progresiva, lo que permite interrumpir el tratamiento de diálisis 16 meses después (fig. 3). Actualmente, la paciente se encuentra en seguimiento ambulatorio por enfermedad renal crónica (ERC) en estadio G3b-A3 (filtrado glomerular [FG]: 36 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; albuminuria: 316 mg/g), sin necesidad de hemodiálisis, con respuesta viral sostenida y ausencia de datos clínicos compatibles con CM.

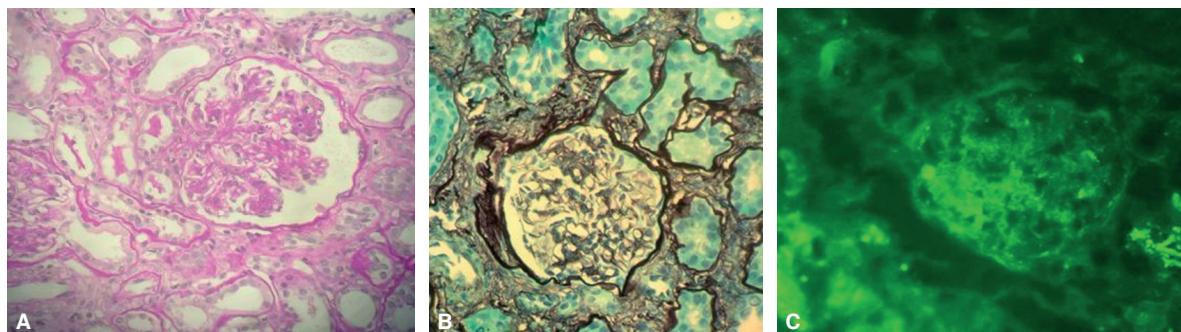
## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La crioglobulinemia se define como la presencia persistente en suero de inmunoglobulinas anormales, que precipitan a bajas temperaturas y con el calor se disuelven<sup>3</sup>. Según la clasificación de Brouet, las podemos clasificar en crioglobulinemias simples o tipo I, y mixtas o tipo II y III, y estas últimas son las más frecuentes<sup>6</sup>.

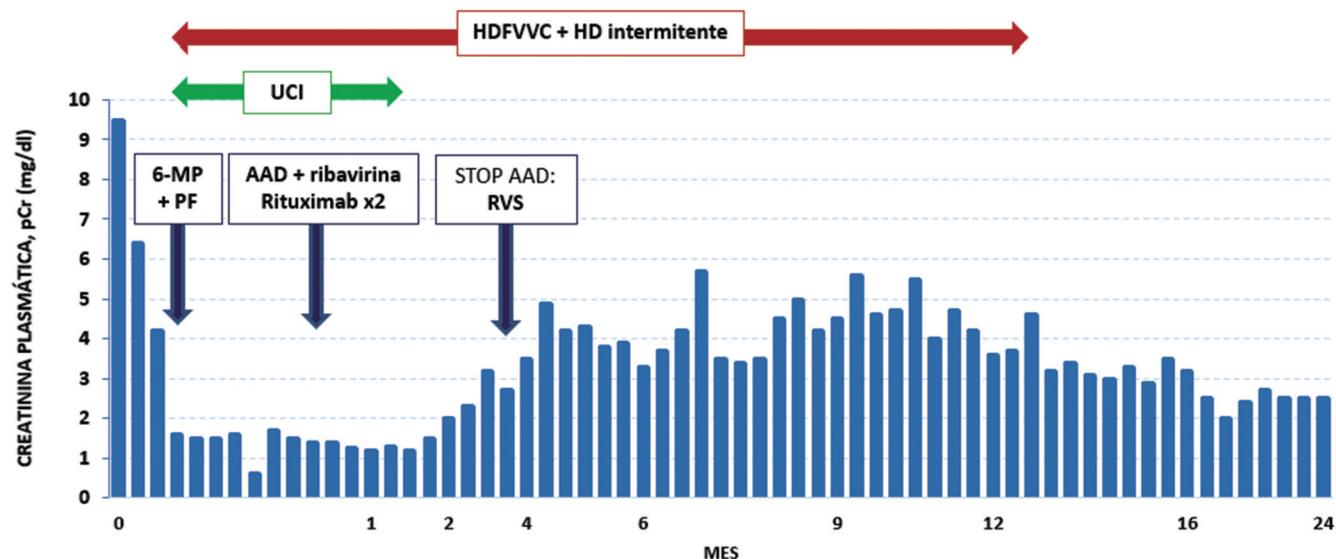
Muchos trastornos linfoproliferativos, infecciosos y autoinmunes se han asociado a la crioglobulinemia mixta, pero el agente etiológico más frecuente de las crioglobulinas ha sido la hepa-



**Figura 1. Radiografía de tórax en el momento del ingreso. Infiltrado alveolointersticial bilateral compatible con edema alveolar.**



**Figura 2.** **A)** Biopsia renal con hematoxilina-eosina. Se observan lesiones proliferativas mesangiales con acúmulos focales. **B)** Biopsia renal con tricrómico de Masson. Arquitectura global conservada. Lesiones compatibles con proliferación de matriz mesangial y celular, leve infiltrado inflamatorio y fibrosis a nivel intersticial. **C)** Inmunofluorescencia directa negativa.



**Figura 3. Evolución de la función renal medida por creatinina plasmática; se reflejan los eventos más importantes en lo relativo a la medicación y tratamientos recibidos.**

AAD: antivirales de acción directa; HD: hemodiálisis; HDFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua; MP: metilprednisolona; PF: plasmaférésis; RVS: respuesta viral sostenida; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

titis C. El mecanismo subyacente del trastorno es la proliferación no regulada de células B y la producción de autoanticuerpos que puede conducir a una vasculitis sistémica, con manifestaciones que van desde lesiones, artralgias y debilidad hasta lesiones más graves, como úlceras cutáneas, afectación neurológica o renal<sup>7</sup>. Entre el 40 y el 60% de los pacientes infectados por el VHC desarrollan crioglobulinemias mixtas, mientras que solo el 5% desarrollan una vasculitis sistémica<sup>8</sup>. Los pacientes con infección crónica por hepatitis C y crioglobulinemia presentan una mayor incidencia de cirrosis que los pacientes que no tienen crioglobulinemia, y se describe una relación entre la gravedad de la crioglobulinemia y la duración de la infección por el VHC<sup>3</sup>.

El diagnóstico de vasculitis crioglobulinémica se basa en la asociación clínica de púrpura, artralgias y debilidad, con afectación orgánica (GnRP, neuropatía periférica, alteraciones he-

matológicas, endocrinas o hepáticas) junto con crioglobulinas en suero y consumo de complementos C3 y C4. El diagnóstico diferencial debería incluir patología autoinmune y neoplásica, como el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la tiroiditis o los linfomas de células B.

El tratamiento de la CM asociada al VHC está basado en terapia combinada de AAD y tratamiento inmunosupresor. La terapia con AAD entre 8 y 24 semanas tiene una eficacia contra el VHC cercana al 100% y con mínimos efectos secundarios<sup>9</sup>. Esto permite en pacientes con ERC avanzada evitar el tratamiento con interferón y minimizar el uso de ribavirina, lo que reduce la aparición de efectos no deseados<sup>10</sup>. Se recomienda tratar inicialmente solo con AAD a aquellos pacientes con función renal estable y/o proteinuria en rango no nefrótico<sup>10</sup>. La mayoría de

estos pacientes presentan mejoría en la función renal tras la eliminación de carga viral del VHC, lo que confirma el papel del virus en la patogenia de la enfermedad renal<sup>10</sup>. Sin embargo, en algunos estudios se ha objetivado que las crioglobulinas pueden persistir hasta en el 50% de los casos a las 36 semanas de los AAD, lo que sugiere que la proliferación no regulada de células B persiste incluso tras la eliminación del VHC<sup>11</sup>.

Los agentes inmunosupresores se indican, además de la terapia antiviral, en CM asociadas al VHC con manifestaciones graves como en GnRP. Los inmunosupresores convencionales, que se dirigen a la inflamación a nivel glomerular, como los corticoides, rituximab o ciclofosfamida, pretenden conseguir una regulación en la proliferación de células B<sup>12,13</sup>. Rituximab ha mostrado resultados alentadores al interferir en la síntesis de crioglobulinas, IgM monoclonal y el depósito renal de inmunocomplejos<sup>10</sup>. La plasmaférésis permite eliminar las crioglobulinas circulantes del

plasma y, en consecuencia, reducir la deposición de inmunocomplejos a los riñones<sup>10</sup>. Otras alternativas, como micofenolato, se han asociado a mantenimiento de la respuesta al tratamiento a largo plazo<sup>10</sup>.

En nuestro caso, a pesar de presentar un inicio grave con afectación multisistémica y renal, se observa una respuesta tardía a rituximab en relación con el uso combinado de AAD, rituximab y plasmaférésis, como opción curativa de la GnRP en CM asociada a VHC sin necesidad de tratamiento de mantenimiento, lo que permite una respuesta parcial con independencia de terapia renal sustitutiva al año del tratamiento.

### Conflictos de intereses

La Dra. Paniagua y el resto de autores declaran que no tienen conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129:289-98.
2. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001;345:41-52.
3. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Jt Bone Spine*. 2019;86:707-13. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.016>.
4. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Solfietti L, Fenoglio R, Menegatti E, et al. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *Oncotarget*. 2017;8:41764-77.
5. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi S, Alpa M, Naretto C, et al. Improved (4 Plus 2) Rituximab Protocol for Severe Cases of Mixed Cryoglobulinemia: A 6-Year Observational Study. *Am J Nephrol*. 2016;43:251-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27161362/>.
6. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligman SM. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med*. 1974;57(5):775-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4216269/>.
7. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:11.
8. Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology*. 1994;106:1291-300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7513667/>.
9. D Banerjee, Reddy KR. Review article: safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:674-96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787287/>.
10. Jadoul M, Martin P. KDIGO 2018 Prevention, evaluation and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2018;8:97. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2018-Hep-C-GL.pdf>.
11. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology*. 2017;153:49-52.e5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288791/>.
12. Dammacco F, Sansonno D, Han JH, Shyamala V, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study. *Blood*. 1994;84:3336-43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7524736/>.
13. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Genaro M, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3054-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15494358/>.