

Crioglobulinemia mixta esencial y virus C de la hepatitis

C. Albarracín, J. M. López Gómez, F. J. Gómez Campderá, R. Pérez García, M. Lago, E. Gallego y F. Valderrábano
Servicio de Nefrología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer diagnosticada de crioglobulinemia mixta tipo II, en la que se demostraron anticuerpos específicos frente al virus C de la hepatitis en el suero y en el crioprecipitado. Se discute el carácter «idiopático» del síndrome de la crioglobulinemia mixta esencial y la importancia que el virus C puede tener en la fisiopatología de esta enfermedad.

Palabras clave: **Crioglobulinemia mixta esencial. Virus C de la hepatitis.**

ESSENTIAL MIXED CRYOGLOBULINEMIA AND HEPATITIS C VIRUS

SUMMARY

We report a case of type II mixed cryoglobulinemia in which specific antibodies against hepatitis C virus were demonstrated in serum and cryoprecipitate. The «idiopathic» character of essential mixed cryoglobulinemia and the importance of hepatitis C virus in the physiopathology of this disease is discussed.

Key words: **Essential mixed cryoglobulinemia. Hepatitis C virus.**

Introducción

El virus C de la hepatitis (VCH) fue identificado y clonado en mayo de 1988 por Choo, Kuo y Houghton¹. Se trata de un virus RNA de cadena simple que pertenece a la familia de los flavovirus. El desarrollo de una prueba serológica que detecta la existencia de anticuerpos específicos anti-VCH² ha permitido esclarecer la etiología de muchas de las hepatitis no A-no B. En nuestro medio se han detectado anticuerpos específicos en el 85 % de casos de hepatitis no A-no B postransfusionales y en el 1,2 % de donantes voluntarios de sangre³.

Aparte de la relación obvia del VCH con la hepatitis crónica, la cirrosis e incluso el carcinoma hepatocelular⁴, no se ha descrito hasta ahora su asociación con diversas alteraciones inmunológicas.

El caso que presentamos sugiere que el VCH podría ser responsable de la patogenia de algunos de los casos de crioglobulinemia mixta esencial (CME).

Caso clínico

Mujer de treinta y siete años de edad con antecedentes personales de diabetes mellitus no insulino dependiente y, durante los últimos diez años, púrpura palpable en miembros inferiores, que evolucionó por brotes y se acompañó de artralgias generalizadas y fenómeno de Raynaud.

Entre los antecedentes familiares destacaba un hijo hemofílico al que en varias ocasiones se le habían administrado hemoderivados.

Ingresó en nuestro Servicio para estudio por presentar

Recibido: 26-II-1991.
En versión definitiva: 13-V-1991.
Aceptado: 13-V-1991.

Correspondencia: Dra. C. Albarracín.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

desde un mes antes proteinuria en rango no nefrótico, hipertensión arterial y microhematuria con función renal conservada.

En la exploración física a su ingreso estaba afebril y destacaba una tensión arterial de 160/100 mmHg y gran hepatosplenomegalia no dolorosa, sin otros signos físicos de hepatopatía. En miembros inferiores había lesiones residuales hiperpigmentadas. El resto de la exploración no descubrió otros datos de interés.

En la analítica se objetivó: VSG, 18 mm; hemograma: leucocitos, 2.600 cél/ml; hemáties, $4,5 \times 10^6$ /ml; hemoglobina, 13,7 g/dl; hematócrito, 40%; plaquetas, 236.000 cél/ml; urea, 30 mg/dl; creatinina, 0,69 mg/dl; glucosa, 110 mg/dl; calcio, 10 mg/dl; fósforo, 4,2 mg/dl; colesterol, 181 mg/dl; triglicéridos, 158 mg/dl; bilirrubina total, 0,58 mg/dl; GOT, 62 UI/l; GPT, 69 UI/l; fosfatasa alcalina, 150 UI/l.

— Orina: densidad, 1.010; proteinuria, 3 g/día; sedimento, 10-12 hemáties por campo de alta resolución, cilindros hialinos y granulosos.

— Marcadores virales: serología para virus A y B de la hepatitis, citomegalovirus, herpes simple virus, Epstein-Barr y VIH, negativos. Anticuerpos anti-virus C de la hepatitis, positivos. La detección de anticuerpos anti-VCH se realizó por duplicado mediante test de ELISA (Ortho Diagnostic System), siguiendo las instrucciones y criterios de positividad indicados por el laboratorio fabricante (Johnson & Johnson, New Jersey).

— Estudio inmunológico: inmunoglobulinas en suero: IgG, 519 mg/dl; IgA, 91 mg/dl; IgM, 191 mg/dl. Complemento C'3, 77 mg/dl; C'4, 4 mg/dl; factor B, 42 mg/dl. Determinación de crioglobulinas: concentración muy elevada con patrón de tipo mixto, con un componente mo-

noclonal IgM kappa. Inmunocomplejos circulantes determinados por nefelometría: positivos. Factor reumatoide positivo. Anticuerpos antinucleares negativos.

Se realizaron también las siguientes exploraciones complementarias: Radiografía de tórax: normal. Radiografía de abdomen: hepatomegalia y gran esplenomegalia. Ecografía abdominal: hepatosplenomegalia sin lesiones ocupantes de espacio. Resto dentro de los límites normales. Biopsia cutánea: vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgG en paredes vasculares. Biopsia renal: lesiones glomerulares características de glomerulonefritis membranoproliferativa con depósitos subendoteliales (fig. 1). Mediante inmunofluorescencia se observaron depósitos granulares de C'3 en posición subendotelial y periférica. Biopsia hepática: cirrosis septal instaurada inactiva (fig. 2). Biopsia de médula ósea: adecuada celularidad global, con maduración normal de las tres series.

A la vista de los resultados descritos fue diagnosticada de crioglobulinemia mixta tipo II (IgM kappa), con afectación renal (GN membranoproliferativa con depósitos subendoteliales), vasculitis cutánea y hepatopatía. Se descartó como enfermedad de base un proceso linfoproliferativo y se realizaron determinaciones de marcadores virales en el crioprecipitado, encontrando concentraciones elevadas de anticuerpos contra el VCH.

Discusión

El síndrome de la CME, descrito por Meltzer y cols. en 1966⁵, se caracteriza por la existencia de artralgias, púrpura, glomerulonefritis y crioglobulinemia mixta IgM-IgG con factor reumatoide positivo, sin que exista una pato-

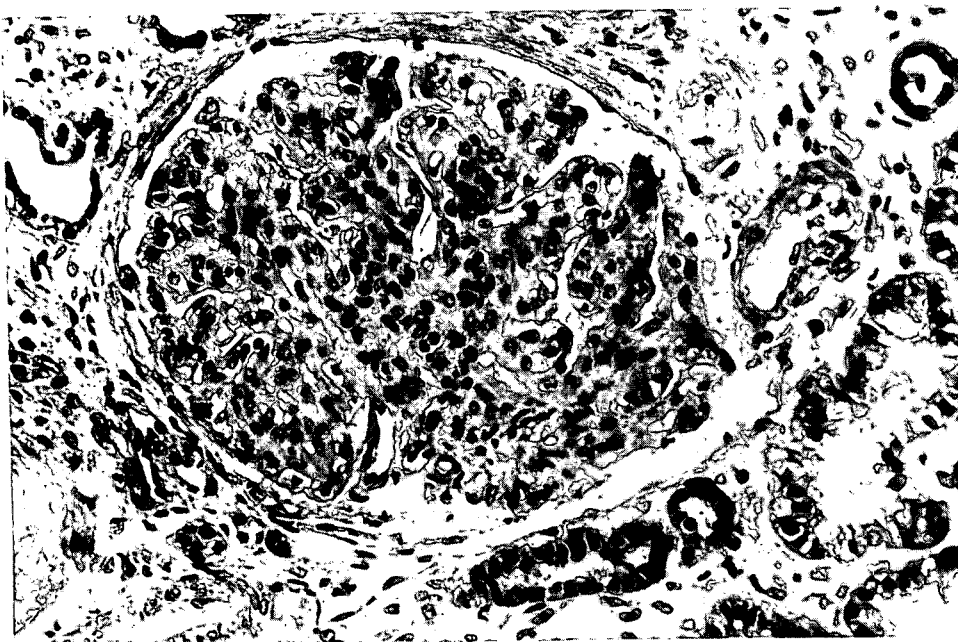


Fig. 1.—Glomérulo hipertrófico, hiper celular a expensas de elementos mesangiales. Imágenes periféricas de interposición subendotelio-mesangial. (HE \times 400.)



Fig. 2.—Cuña hepática con arquitectura distorsionada por tractos fibroinflamatorios portales que nodulan irregularmente el parénquima hepático. Ausencia de venas centrales. (HE × 400.)

logía clara autoinmune, infecciosa o neoplásica subyacente. Sin embargo, se duda cada vez más del carácter «idiopático» de esta entidad, especialmente desde que se han podido detectar en el suero y crioprecipitado de estos pacientes antígenos y/o anticuerpos de diferentes virus, bacterias y hongos⁶⁻⁹. Lo que hasta ahora hemos considerado como esencial o idiopático podría en realidad reflejar la incapacidad para demostrar una infección oculta subyacente.

El papel de los virus de la hepatitis en la CME ha sido ampliamente debatido en la pasada década, encontrando algunos autores una alta incidencia de estos virus en los pacientes con este síndrome^{10,11}. En 1977, Levo y cols.⁸ demuestran la presencia del antígeno de superficie del virus B de la hepatitis y/o anticuerpos en suero y crioprecipitado en el 74 % de los pacientes afectados de este síndrome. Además, al examinar cuatro crioprecipitados al microscopio electrónico, encontraron partículas esféricas, tubulares y partículas Dane, características todas ellas de la infección por el virus de la hepatitis B. El desarrollo de una CME en estos pacientes sería el resultado, según los autores, de una particular respuesta inmune del huésped, que estaría en parte determinada genéticamente.

En el caso que presentamos se detectaron en suero y crioprecipitado concentraciones elevadas de anticuerpos frente al VCH de la hepatitis, observación hasta ahora no descrita en la literatura revisada por nosotros. Este agente, actuando como antígeno, podría dar lugar a la formación de inmunocomplejos crioprecipitables, capaces de lesionar aquellos órganos donde se depositan (piel, articular, riñón, etc.) En nuestra paciente, la concentra-

ción baja de las primeras fracciones del complemento, los inmunocomplejos circulantes positivos y las inmunoglobulinas y complemento detectados por inmunofluorescencia en las lesiones renales y cutáneas confirman que se trata de una enfermedad mediada por inmunocomplejos, excluyéndose de forma razonable procesos linfoproliferativos o autoinmunes de base. La existencia en el crioprecipitado de anticuerpos frente al VCH sugiere que este virus juega un papel importante en la fisiopatología de algunos de los casos de CME. La generalización en el futuro de los procedimientos de detección del VCH permitirá conocer la relación existente entre este virus y ciertas alteraciones inmunológicas (panarteritis nodosa, vasculitis, glomerulonefritis, etc.), como ya han sido descritas en relación con el virus B de la hepatitis¹².

Bibliografía

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW y Houghton M: Isolation of a c-DNA clone derived from a blood borne non A-non B viral hepatitis genome. *Science*, 244:359-361, 1989.
2. Kuo G, Choo QL, Alter HL, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW y Houghton M: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non A-non B hepatitis. *Science*, 244:362-364, 1989.
3. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, López Talavera JC, Hernández JM, Vargas V, Buti M, González A, Roget M y Genesca J: Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet*, 1:294-296, 1989.

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL Y VIRUS C DE LA HEPATITIS

4. Esteban R: ¿Se ha descubierto el virus C de la hepatitis? *Med Clin (Barc)*, 94:95-96, 1990.
5. Meltzer M, Franklin EE y Elias K: Crioglobulinemia a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med*, 40:837-856, 1966.
6. Wands JR, Perrotto JL e Isselbacher KJ: Circulating immune complexes and complement sequence activation in infections mononucleosis. *Am J Med*, 60:269-272, 1976.
7. Moore WI, Perkerson A, Forrest JW, Hayes LE, Buston TB, Smith G y Olawa T: Demonstration of cryoprecipitable immune complexes in pneumococcal pneumonia. *South Med J*, 60:1103-1106, 1966.
8. Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D y Franklin EC: Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemias. *N Eng J Med*, 296:1501-1504, 1977.
9. Lassus A: Development of rheumatoid factor activity and cryoglobulins in primary and secondary syphilis. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 36:515, 1969.
10. Levo Y: Nature of cryoglobulinaemia. *Lancet*, i:285, 1980.
11. McIntosh RH, Koss MN y Gockg KJ: The nature and incidence of cryoproteins in hepatitis B antigen (HBsAg) positive. *Q J Med*, 87:287, 1976.
12. Johnson RJ y Couser WG: Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenic and therapeutic considerations. *Kidney International*, 37:663-676, 1990.