

Crioglobulinemia

M. Mínguez Vega, G. Panadero Tendero.

Unidad de Reumatología. Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante.

CONCEPTO

La crioglobulinemia (CG) se caracteriza por la presencia en el suero de una o más proteínas, usualmente inmunoglobulinas, que precipitan a temperaturas menores de 37°C y se disuelven de nuevo al calentarlo (crioglobulinas)⁽¹⁾. Empleamos los términos de síndrome crioglobulinémico o vasculitis crioglobulinémica cuando la presencia de crioglobulinas se asocia a estados clínicamente aparentes.

En función del tipo de inmunoglobulinas que constituyen el crioprecipitado, Brouet et al⁽²⁾, las clasificaron en: Tipo I (monoclonal aislada, IgG o IgM sin actividad FR), Tipo II (mixta, IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad FR) y Tipo III (mixta, IgG e IgM policlonales con actividad FR). Las dos últimas se engloban bajo el término crioglobulinemias mixtas (CGM), constituyen entre el 75 y el 95% de todas ellas, y en su mayoría están relacionadas con una infección crónica por el virus de la hepatitis C. La más frecuente es la tipo II (62%), seguida de la tipo III (32%) y de la tipo I (6%). Las CG se pueden clasificar, según la presencia o no de enfermedad asociada, en esenciales o secundarias.

Con frecuencia se observan sujetos asintomáticos portadores de crioglobulinas, o lo que es más raro, cuadros característicos de CGM sin lograr aislar crioglobulinas en suero. En cualquiera de estos casos se debe hacer un estudio y seguimiento exhaustivos, puesto que el cuadro clínico-analítico completo puede desarrollarse tras varios años de evolución.

EPIDEMIOLOGÍA

La CGM tiene cierta predilección por las mujeres, entre la quinta y sexta década de la vida. Su incidencia se estima entre 1 caso por 100.000 individuos/año y geográficamente tiene una mayor incidencia en el sureste europeo⁽³⁾. Se detectan crioglobulinas en el 40%-50% de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC), especialmente en aquellos con genotipo 1 del VHC⁽⁴⁾, pero sólo un 2-5% presentan manifestaciones clínicas. También son detectables en un

Tabla 1: **Asociaciones clínicas de la CG tipo I**

- Procesos linf o mielo proliferativos
- Mieloma múltiple
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Leucemia linfocítica crónica
- Linfoma No Hodgkin
- Enfermedad de cadenas pesadas
- Crioglobulinemia monoclonal esencial

15-20% de infecciones VIH y en un 15-25% de enfermedades del tejido conectivo. La CGM por VHC es más frecuente en los pacientes de mayor edad, en casos de infección prolongada y en los que sufren cirrosis. Puede haber predisposición genética en relación con la presencia de HLA-B8 y DR3. Entre el 60% y el 90% de los pacientes con CG están infectados por el VHC. La CGM es la manifestación extrahepática más frecuente de la hepatitis C.

ETIOPATOGENIA

De forma general, la producción patológica de crioglobulinas podría ser resultado de muchos factores incluyendo⁽²⁾:

- a) Estimulación inmune crónica y /o linfoproliferativa, que resulta en una producción de altas concentraciones de crioglobulinas mono, oligo o policlonales.
- b) Formación de inmunocomplejos que contienen crioglobulinas y /o sus antígenos.
- c) Deficiente aclaramiento de los inmunocomplejos circulantes cuya acumulación es causa de enfermedad.

En cada tipo de CG podemos observar un mecanismo patológico predominante⁽⁵⁾. Así, en la CG tipo I, que se suelen asociar a trastornos linfoproliferativos (tabla 1), las manifestaciones clínicas son secundarias en su mayoría a fenómenos de hiperviscosidad sanguínea y a la agregación y precipitación de inmunoglobulinas que ocasionan fenómenos vaso-oclusivos; por otra parte, en menor medida son producidas por una leve vasculitis inflamatoria por depósito de inmunocomplejos.

En cambio, las CGM generalmente se producen en procesos inflamatorios crónicos, como conectivopatías (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, etc), infecciones virales, como VHC, y con menos frecuencia, en trastornos linfoproliferativos (tablas 2 y 3). Estos estados tienen en común la hiperproliferación y/o hiperactivación de células B que parecen predisponer a una expansión clonal selectiva de células B productoras de crioglobulinas. Se producen depósitos subendoteliales de inmunocomplejos en la pared de los vasos de pequeño y mediano tamaño, iniciándose así, la respuesta inflamatoria que origina el proceso vasculítico en muchos órganos^(6,7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas con CG permanecen asintomáticas. Cuando aparecen síntomas generalmente se correlacionan con el tipo de CG establecido por Brouet⁽²⁾.

En las CG Tipo I dominan los síntomas de la enfermedad hematológica de base y los secundarios a la hiperviscosidad y/o trombosis. Las manifestaciones más frecuentes son el fenómeno de Raynaud, úlceras isquémicas y gangrena distal, urticaria inducida por el frío, lédido reticularis, púrpura, hemorragias retinianas, trastornos visuales, cefalea y encefalopatía por afectación de la microcirculación del sistema nervioso central, entre otros^(8,9).

En las CG mixtas se producen con más frecuencia síntomas inespecíficos, como artralgias, fatiga y mialgia, así como vasculitis cutánea y neuropatía periférica^(8,10). La tríada de púrpura, debilidad y artralgias es característica y recibe el nombre de *tríada de Meltzer*.

Manifestaciones cutáneas

a) Púrpura recurrente palpable. Es la manifestación más frecuente y característica (aproximadamente 90% de pacientes). Se trata de brotes recurrentes de tres a diez días de duración, de lesiones purpúricas palpables, no pruriginosas, localizadas normalmente en miembros inferiores. La histología característica es la de las vasculitis leucocitoclásticas. También pueden aparecer úlceras acompañando a la púrpura, sobre todo localizadas en maleolos⁽⁷⁾, que pueden sobreinfectarse e incluso provocar osteomielitis y cuadros de sepsis. Menos frecuente es la urticaria inducida por el frío, la aparición de pápulas, pústulas o bullas hemorrágicas. La

Tabla 2: **Asociaciones clínicas de la CG tipo II, mixta monoclonal**

- Trastornos linfoproliferativos
- Trastornos autoinmunes
- Síndrome de Sjögren
- Hepatitis
- Leishmaniasis visceral
- Crioglobulinemia mixta esencial

porfiria cutánea tarda y el liquen plano pueden presentarse en la hepatitis por virus C.

b) El fenómeno de Raynaud, la gangrena digital, la lédido reticularis y la acrocianosis son manifestaciones más comunes en la CG tipo I.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Las artralgias y mialgias son síntomas muy frecuentes y precoces (75% de pacientes) siendo más raras la artritis y miositis. Se presentan más comúnmente en las CGM. El líquido sinovial es de características no inflamatorias y, en ocasiones, contiene cristales de crioglobulinas.

Manifestaciones neurológicas

La neuropatía afecta a un alto porcentaje (90%) de CGM, en contraste con la tipo I, pero tan sólo el 20% de los pacientes con CGM presenta neuropatía periférica con relevancia clínica. Puede aparecer una polineuropatía sensorial y/o motora, simétrica o asimétrica, así como mononeuritis múltiple. Suele ser progresiva a pesar del tratamiento. En la histología, además de la degeneración axonal, pueden verse alteraciones vasculares de vasculopatía crónica, oclusión isquémica o vasculitis franca. La afectación del sistema nervioso central en forma de vasculitis cerebral, coma o pseudotumor cerebri es más rara.

Manifestaciones hepáticas

Las encontramos hasta en un 60% de los pacientes. Habitualmente consisten en una elevación de los niveles séricos de transaminasas. Hepatomegalia y esplenomegalia se han detectado en un 70 y 50% de los pacientes respectivamente. En un 47% se han observado cambios consistentes con hepatitis crónica activa o persistente y cirrosis franca. El carcinoma hepatocelular también es una complicación posible de la hepatitis por virus C.

Manifestaciones renales

La afectación renal suele ser tardía, consistente en una glomerulonefritis progresiva, con HTA,

Tabla 3: **Asociaciones clínicas de la CG tipo III, mixta policlonal**

Infecciones	Enfermedades autoinmunes
<p>Virales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mononucleosis infecciosa • Citomegalovirus • Hepatitis B, A y C • Adenovirus • HIV <p>Bacterianas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocarditis bacteriana subaguda • Lepra • Nefritis aguda postestreptocócica • Linfogramuloma venéreo • Sífilis • Enfermedad de Lyme • Fiebre Q <p>Fúngicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coccidioidomicosis <p>Parasitarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kala-azar • Toxoplasmosis • Echinococcosis • Esplenomegalia Tropical • Paludismo • Esquistosomiasis • Tripanosomiasis 	<ul style="list-style-type: none"> • LES • Artritis reumatoide • Poliarteritis nodosa • Síndrome de Sjögren • Esclerodermia • Polimiositis • Tiroiditis • Enfermedad inflamatoria intestinal • Fibrosis Pulmonar • Fibrosis Endomiocárdica • Pénfigo vulgar • Síndrome de Behçet • Enfermedad de Kawasaki • Sarcoidosis • Púrpura de Schönlein-Henoch
	Enfermedades Hepáticas
	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis de Laennec • Cirrosis biliar • Hepatitis crónica
	Enfermedades renales
	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis proliferativa
	Crioglobulinemia mixta esencial

retinopatía hipertensiva, proteinuria, hematuria, cilindros hemáticos, piuria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal terminal. El tipo histológico más frecuente es la glomerulonefritis membranoproliferativa difusa, seguida del tipo mesangial proliferativa, la membranosa y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. La insuficiencia renal aguda, la acidosis tubular renal y la necrosis papilar son manifestaciones más raras.

Otras manifestaciones

Podemos observar vasculitis clínicamente significativa en diferentes órganos internos, como reflejan la hepatomegalia, alteraciones en las pruebas de función hepática y el dolor abdominal recurrente debido a vasculitis mesentérica, y, con menor frecuencia, afectación cardíaca, del sistema nervioso central y de la retina ocular.

La alteración pulmonar afecta a la pequeña vía aérea y al espacio intersticial, provocando cuadros de alveolitis fibrosante, bronquiolitis obliterante, hemorragia, distrés respiratorio del adulto y vasculitis pulmonar.

Linfadenopatías y esplenomegalia se observan hasta en un 20% de los casos. Sequedad ocular y oral, tumefacción bilateral parotídea y síndrome de Sjögren franco se presentan hasta en un 30%. La fiebre de origen desconocido, las tiroiditis autoinmunes, hipotiroidismos subclínicos y las infecciones bacterianas recurrentes también constituyen manifestaciones posibles de la enfermedad.

DATOS DE LABORATORIO

Los pacientes con CGM tipo I presentan alteraciones de laboratorio secundarias a la enfermedad hematológica de base, tales como citopenias, hipercalcemia, hiperproteinemia, paraproteíemia monoclonal e hiperviscosidad.

Los pacientes con CGM mixta pueden presentar citopenias y las cifras de actividad del complemento hemolítico se encuentran disminuidas en el 80% de casos, así como los componentes C3 y C4, siendo en ocasiones el C4 indetectable. El factor reumatoide está muy elevado⁽⁵⁾ a diferencia de

los anticuerpos anti- péptido cíclico citrulinado que suelen estar ausentes⁽¹¹⁾.

Pueden detectarse anticuerpos antinucleares (ANA), anti-músculo liso, anti-mitocondriales, anti-ENA y anti-GOR, estos últimos característicos de la hepatitis autoinmune tipo I.

Los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva están elevados.

Para la determinación de crioglobulinas, las muestras de sangre deben obtenerse con una jeringuilla precalentada a 37°C, sin anticoagulantes para procesar suero y no plasma, a fin de evitar la precipitación de otras crioproteínas como el criofibrinógeno. El transporte de la muestra, su coagulación durante 1-2 horas y la separación del suero mediante centrifugación deben realizarse también a 37°C. A continuación se incuba entre 0 y 4°C durante un período variable de 4 a 7 días. En las CG tipo I el precipitado frecuentemente se obtiene en las primeras 24 horas mientras que en las CGM la espera llega a ser de entre 3 y 5 días. Un precipitado blanquecino en el fondo del tubo indica la presencia de crioglobulinas. Cuando el tubo es recalentado a 37°C el precipitado se redissuelve. La cuantificación de las crioglobulinas se puede expresar en g/dl o en porcentaje del volumen del precipitado con respecto a la muestra de suero originario (criocrito). Dicha cuantificación es importante porque la cantidad de crioproteínas en suero puede correlacionarse con la severidad de los síntomas y ser útil en la monitorización de la respuesta terapéutica, especialmente en los pacientes con síndrome de hiperviscosidad. Para la caracterización posterior del tipo de crioglobulinas podemos usar diferentes técnicas, siendo la inmunofijación y el inmunoblotting o electroforesis bidireccional los métodos de elección^(8,12).

Aproximadamente el 40% de los individuos sanos poseen crioglobulinas detectable, por lo general en concentraciones menores a 80 mcg/dL⁽¹³⁾, pero estas pequeñas cantidades son insuficientes para generar un criocrito detectable. Por el contrario, CGM de tipos II y III, generalmente producen concentraciones mayores, de 1 a 5 mg/dL (0,01 a 0,05g/L), aunque algunos estudios sugieren que los niveles de tipo III suelen permanecer inferiores a 1 mg/dL (0,01 g/L). Sin embargo, muchas CG tipo I están presentes en concentraciones superiores a 5 o 10 mg/dL (0,05 ó 0,1 g/L) con criocritos de más de 70 %. Con frecuencia se detectan crioglobulinemias mixtas policlonales de forma transitoria durante infecciones⁽¹⁴⁾.

Por otro lado, una determinación de CG negativa, no excluye crioglobulinemia ante la posibilidad de un resultado falso negativo por una mala recogida de las muestras o una técnica de laboratorio inadecuada⁽¹³⁾.

Histopatología

Aunque la afectación principal en la CGM (tipos II y III) se localiza en la piel, sistema nervioso periférico y riñón, estudios de autopsia han revelado vasculitis extensa en corazón, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, músculos, pulmones, hígado y glándulas suprarrenales, a menudo, sin manifestación clínica⁽¹⁵⁾. En el caso de la CG Tipo I afecta predominantemente a la piel, los riñones y la médula ósea.

Una característica común en los sitios involucrados en la piel, los músculos, los pulmones y los riñones es la presencia de material eosinófilo en el lumen de los vasos pequeños, estos depósitos se extienden con frecuencia en la región de la íntima y se asocian con la inflamación de la pared vascular⁽¹⁶⁾.

PRUEBAS DE IMAGEN Y OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Para una correcta aproximación diagnóstica se realizarán las pruebas en función del órgano afectado⁽¹⁷⁾:

1. En caso de afectación hepática se debe realizar una ecografía hepática y dependiendo de los hallazgos valoraremos la realización de una biopsia.
2. En caso de alteración del sedimento de orina o de la creatinina sérica, es necesario el estudio de orina de 24 horas, ecografía renal y, según los hallazgos, biopsia renal.
3. Si existen alteraciones cutáneas, una biopsia de la lesión.
4. Si existe sospecha de afectación del sistema nervioso periférico, se debe realizar un electromiograma y una biopsia de nervio sural.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS O DE CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de un trastorno clínico en asociación con CG requiere una cuidadosa consideración de la combinación de hallazgos clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos. Tras diversas propuestas de criterios de clasificación sigue sin

existir consenso, si bien los siguientes criterios son de aceptación general:

1. Demostración de un criocrito persistentemente elevado, mayor del 1 por ciento de tres a seis meses⁽¹⁸⁾.

Además de uno o más de los siguientes:

- a) Indicadores clínicos de vasculitis crioglobulinémica o trombosis, como la púrpura de las extremidades inferiores, sobre todo con la evidencia de vasculitis leucocitoclástica en la biopsia o la concentración sérica disminuida de C4.
- b) La demostración directa de crioglobulinas en piezas histológicas de procesos trombóticos o vasculíticos. Si bien esta confirmación directa de la CG puede proporcionar la prueba más definitiva, rara vez se busca en la práctica clínica. Sin embargo, en ausencia de evidencia firme, el clínico a menudo se enfrenta a síntomas inespecíficos, como debilidad o artralgias, y la presencia de suero de CG, con los que realizar un diagnóstico. Aquí, la demostración de un trastorno frecuentemente asociado, como la infección por el VHC o una enfermedad sistémica clínicamente evidente permiten establecerlo con mayor seguridad.

Recientemente el Grupo de Estudio Italiano sobre Crioglobulinemia ha propuesto unos criterios de clasificación. Suponen un intento de aproximación diagnóstica en ausencia de datos clínicos y de laboratorio consistentes, añadiendo el uso de cuestionarios⁽¹⁹⁾.

EXPLORACIONES SISTEMÁTICAS

En todos los pacientes se aconseja realizar de forma rutinaria las siguientes exploraciones:

- Analítica general: VSG, hemograma completo, bioquímica estándar, proteinograma, hormonas tiroideas, coagulación y estudio básico de orina.
- Serologías: VHB, VHC (si se detecta positividad de los anticuerpos anti-VHC, completar estudio del VHC con la cuantificación del RNA-VHC y estudio del genotipo del virus) y HIV.
- Inmunología: Crioglobulinas (criotipo y tipo), FR y fracciones C3, C4 y CH50 del complemento. En caso de sospecha de enfermedad autoinmune sistémica asociada se realizarán ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, anticentrómero, anti-Scl 70, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y ANCA.

- Si la sospecha es de trastorno inmunoproliferativo asociado, realizar inmunoelectroforesis en sangre y orina.
- Si están alteradas las hormonas tiroideas es preciso investigar la presencia de los anticuerpos anti-tiroideos. Algunos autores aconsejan la monitorización periódica de TSH para detección de enfermedad tiroidea, dada su alta incidencia.
- Si existe sospecha de hepatitis autoinmune se determinarán los autoanticuerpos específicos correspondientes (anti-músculo liso, anti-mitochondriales, anti-LKM y anti-GOR).
- Radiografía de tórax en dos proyecciones.
- Electrocardiograma.
- Ecografía abdominal y hepática.
- Estudio oftalmológico para descartar ojo seco y alteraciones retinianas.
- Capilaroscopia: son muy frecuentes las alteraciones consistentes en tortuosidad y agrandamiento apical, alteraciones de la orientación de los capilares, acortamiento de los capilares y fenómenos de neoangiogénesis. Otras alteraciones son inespecíficas y menos frecuentes.

EXPLORACIONES SELECCIONADAS EN CADA PACIENTE

Además de las exploraciones comentadas, que debemos realizar de forma sistemática en todos los pacientes, según sea la enfermedad subyacente que sospechemos, solicitaremos las pruebas complementarias para su estudio. Así, en el caso de enfermedad autoinmune sistémica, realizaremos las apropiadas según juicio clínico, mientras que si la sospecha es de enfermedad hematológica, deberemos valorar la necesidad de realizar un TAC tóraco-abdominal, una biopsia ganglionar, un aspirado y biopsia de médula ósea, y/o inmunoelectroforesis en sangre y orina. Excepcionalmente, se puede plantear la necesidad de estudios serológicos ante la sospecha de procesos infecciosos diferentes a los habituales como causantes de CG.

Por otro lado, las pruebas complementarias a realizar vendrán definidas por el órgano implicado en cada caso: así, se realizará ecografía y biopsia, si fuera necesaria, en el caso de afectación hepática; biopsia de las lesiones si existen signos de afectación cutánea inflamatoria; orina de 24 horas, ecografía y, según los hallazgos, biopsia renal en caso de afectación renal con sedimento patológico; electromiograma y biopsia de nervio sural si existen datos clínicos de afectación de sistema nerviosos periférico.

Tabla 4: **Procesos con los que establecer diagnóstico diferencial en la CG**

- Síndrome antifosfolípido
- Síndrome de Churg–Strauss
- Arteritis células gigantes
- Glomerulonefritis aguda
- Síndrome hemolítico urémico
- Linfoma No Hodgkin
- Mieloma múltiple
- Sarcoidosis
- Hipergammaglobulinemia de Waldeström
- Leucemia linfocítica crónica
- Cirrosis
- Síndrome de Goodpasture
- Glomerulonefritis proliferativa difusa
- Hepatitis virales
- Poliarteritis microscópica
- Poliarteritis nodosa
- Lupus eritematoso sistémico

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la tabla 4, se recogen los procesos que sin asociar CG pueden tener presentaciones clínicas similares, en forma de vasculitis o síndromes de hiperviscosidad, y con los que se debe establecer el diagnóstico diferencial.

PRONÓSTICO

La presencia de CG no le confiere una significativa morbilidad o un riesgo de mortalidad mayor o menor del producido por el proceso subyacente.

La CGM sigue un curso crónico con brotes recurrentes de púrpura o artralgias durante años o décadas, habitualmente sin claro desencadenante. Se pueden desarrollar lesiones viscerales de severidad variable, aunque en general con escaso compromiso funcional. El pronóstico suele ser bueno.

La media de supervivencia es de aproximadamente un 70% a los 10 años desde los primeros síntomas de la CG, del 50% a los 10 años del diagnóstico, reduciéndose sensiblemente en mayores de 60 años y en varones⁽²⁰⁾.

En el caso de los pacientes con CG asociada a VHC, los niveles bajos de ARN-VHC predicen una respuesta favorable tras el tratamiento antiviral. También parece que el genotipo del VHC que se asocia a la CG es otro factor pronóstico, así el tipo 1b responde peor al tratamiento antiviral.

Algunas complicaciones de la CG predicen un resultado sombrío como son:

- El fallo renal, debido a una glomerulonefritis crónica, es la causa de muerte de un tercio de los pacientes. El riesgo de desarrollarlo es mayor en aquellos que tiene una hepatitis C asociada.
- La afectación vasculítica difusa.
- La afectación cardíaca y cerebral.
- Los trastornos linfoproliferativos secundarios, habitualmente se manifiestan en CG tipo II, 5-10 años tras el diagnóstico. Los procesos malignos suelen ser linfomas no Hodgkin de células B. El pronóstico generalmente se relaciona con el estado de la enfermedad subyacente o el desarrollo de complicaciones.
- La hepatitis crónica con cirrosis.
- El carcinoma hepatocelular.
- Otras neoplasias sólidas como la de tiroides.
- Las complicaciones infecciosas y cuadros sépticos.

CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se puede definir una respuesta completa al tratamiento como la desaparición de toda la sintomatología vasculítica, la normalización de la hemoglobina, de la función renal y hepática, negativización de la viremia y la disminución del criocrito a menos del 10% de los valores iniciales. En cualquier caso, la insuficiencia renal crónica y la neuropatía periférica no suelen responder de forma completa al tratamiento.

Respuestas parciales podrían ser consideradas aquellas en las que persiste alguna manifestación clínica de la enfermedad y el criocrito persiste en valores por encima del 10% de los iniciales.

TRATAMIENTO

En ausencia de unas guías terapéuticas basadas en evidencias bien establecidas, el manejo va encaminado por un lado, al control de la enfermedad subyacente, generalmente una hepatitis por virus C y, por otro, al compromiso orgánico existente en cada caso.

Estrategias terapéuticas

Enfermedad leve

En la CGM relacionada con la infección VHC el tratamiento antiviral combinado de Interferón y Ribavirina es fundamental y de primera elección

Tabla 3: **Tratamiento de la CG asociada a VHC, según la severidad de la enfermedad**

	Enf. Leve	Enf. Moderada	Riesgo Vital
Terapia de inducción (6 primeros meses)	Interferón- α y Corticoesteroides (<0,5 mg/kg/d)	Ciclofosfamida en bolus y Corticoesteroides (0,5-1,0 mg/kg/d)	Plasmaféresis con Ciclofosfamida en bolus y Corticoesteroides en bolus (0,5-1,0g/d x 3 días)
Terapia de mantenimiento (6-12 meses)	Interferón- α y Ribavirina	Interferón- α y Ribavirina	Interferón- α y Ribavirina

en el tratamiento de la hepatitis C activa asociada con CG (tabla 5). Se han descrito algunas curaciones definitivas, aunque lo más común son las remisiones totales transitorias (60%-80% de los casos) y las remisiones parciales. Además de mejorar e incluso inactivar la enfermedad hepática, el tratamiento antiviral se ha mostrado útil en casi todas las manifestaciones moderadas de la CG como las artralgias, artritis y vasculitis cutánea. La respuesta de la insuficiencia renal y de la polineuropatía sólo suele ser parcial. Las manifestaciones cutáneas y los niveles de creatinina suelen mejorar en varias semanas y las parestesias derivadas de la neuropatía a lo largo de varios meses. Las recaídas de la enfermedad hepática y de la CG son muy frecuentes al retirar el tratamiento.

Además del tratamiento antiviral, en ausencia de una clara evidencia de daño orgánico, ante síntomas leves, como son la púrpura, la debilidad, artralgias, mialgias y fenómeno de Raynaud, se aconseja tratamiento conservador. Así, en primera instancia se aconseja evitar temperaturas bajas, evitar bipedestaciones prolongadas y usar analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos, estos últimos con precaución por la frecuente asociación con enfermedad hepática y renal crónica. Las úlceras de miembros inferiores requieren curas locales, analgésicos potentes y, en los casos más graves, corticoides, inmunosupresores e incluso realización de plasmaféresis.

En síntomas en los que se sospeche un componente inflamatorio leve o moderado podrían usarse dosis bajas de corticoides (0,1-0,3 mg/kg/día), observando habitualmente una respuesta rápida y mantenida⁽²¹⁾.

Enfermedad moderada a grave

En síntomas en los que existe evidencia patológica probada de riesgo funcional orgánico o trombosis, el tratamiento con quimioterapia o inmunoterapia dependerá del tipo de CG presente.

La terapia antiviral concomitante se usará si existe evidencia de infección viral activa tratable y no está contraindicada.

a) *Crioglobulinemias Tipo I*. La quimioterapia y/o radioterapia de las lesiones óseas es el tratamiento habitual para los trastornos hematológicos malignos subyacentes.

En el caso de no estar relacionada con enfermedad maligna, se aconseja corticoesteroides orales equivalentes a 1-2 mg/kg/día de prednisona, para un rápido control del proceso inflamatorio, así como bolus endovenosos de ciclofosfamida, 0,5-1,0 g/m², cada tres o seis semanas o bien dosis orales de 2 mg/kg/día a largo plazo.

b) *Crioglobulinemias Tipo II-III*. El manejo de las alteraciones moderadas a severas se basa en tratamiento corticoideo en dosis altas asociado a inmunosupresores, como azatioprina, ciclofosfamida o clorambucil. En ocasiones también se puede requerir plasmaféresis. La infección concomitante de VHC siempre requiere la combinación con terapia antiviral.

En el caso de la afectación cutánea severa, con aparición de necrosis o ulceraciones, la dosis de corticoides debemos elevarla a 1 mg/kg/día. En caso de no respuesta se valorará la adición de un citostático⁽⁸⁾ o de plasmaféresis.

Dosis altas de prednisona (0,5-1,5 mg/kg/día) también se usan para el manejo de complicaciones severas como son la afectación renal, el abdomen agudo, neuropatía periférica, afectación del sistema nervioso central y serositis, disminuyendo a la dosis mínima tan pronto como la situación clínica lo permita⁽²²⁾.

Enfermedad grave

Podemos considerar afectación grave la derivada del síndrome de hiperviscosidad o vasculitis, en el caso de CG tipo I y, en la CGM, la amenaza funcional orgánica vasculítica, manifestada con fallo renal progresivo, isquemia digital severa u otras

isquemias distales, la neuropatía periférica grave o progresiva y la vasculitis cerebral, cardíaca, pulmonar o del tracto gastrointestinal. El tratamiento de estas situaciones requiere asociar plasmaféresis a las terapias antes mencionadas para asegurar una rápida reducción de los niveles de crioglobulinas.

En el caso de las CGM la pauta de tratamiento más empleada es la plasmaféresis junto con esteroides (1000 mg/día intravenosos de metilprednisolona durante tres días consecutivos, seguido de prednisona oral) y ciclofosfamida en pulsos intravenosos para prevenir la nueva formación de anticuerpos⁽²⁴⁻²⁷⁾. La azatioprina (2 mg/kg/día) y el micofenolato mofetilo se usan con frecuencia a continuación de la ciclofosfamida para mantener la remisión, aunque no existen ensayos clínicos específicos con estos fármacos con este objetivo^(28,29).

En los casos con infección VHC concomitante, es controvertida la conveniencia de administrar la terapia antiviral desde el inicio, pues las alteraciones autoinmunes asociadas y los fenómenos de vasculitis podrían exacerbarse. En la actualidad se considera que una terapia secuencial o combinada antiviral-inmunosupresora puede representar la estrategia más adecuada. Durante las fases asintomáticas de la enfermedad los pacientes habitualmente no precisan ningún tratamiento, incluso con persistencia de niveles elevados de criocito⁽³⁰⁾.

La inmunosupresión intensa prolongada debe ser evitada si es posible, ya que podría presentar, al menos teóricamente, los siguientes problemas: a) el posible incremento de la replicación viral, el cual podría acelerar el desarrollo de hepatitis crónica, cirrosis y cáncer hepático y b) la exacerbación de linfomas no-Hodgkin de bajo grado.

Esta inmunosupresión -aún con corticoides- requiere la vigilancia estrecha del paciente ante la posibilidad de infecciones oportunistas, debiéndose aplicar las profilaxis pertinentes.

Una importante aproximación terapéutica es el uso de inmunosupresores, principalmente anti-CD20, capaces de reducir la proliferación de linfocitos B, que representa la principal vía patogénica de la enfermedad. Existen pequeñas series de pacientes que han sido tratados con Rituximab, en su mayoría pacientes que no han respondido a la combinación de interferón alfa y ribavirina o a citotóxicos como la ciclofosfamida^(28,31-34).

Las pautas más utilizadas han sido las de 375 mg/m² en infusión endovenosa semanal, durante 4 semanas consecutivas o la de dos infusiones de 1000 mg separadas 15 días. Los resultados clínicos parecen prometedores (80% de buenas respuestas),

pero en algunos casos se ha observado un incremento muy significativo de la viremia y reacciones sistémicas severas por la formación de complejos rituximab y CG que producen un crioprecipitado acelerado⁽³⁵⁾, que nos debe hacer valorar con cautela los resultados. Sin duda, son necesarios más estudios antes de poder hacer una recomendación generalizada del uso de éste fármaco, pero en casos resistentes a otros tratamientos podría ser considerado. En algún caso aislado ha hecho remitir un linfoma no-Hodgkin asociado, por lo que es una buena opción a considerar cuando aparezca esta complicación. También ha demostrado su eficacia y seguridad tanto en glomerulonefritis asociadas a CGM tipo II, posiblemente como primera línea terapéutica⁽³⁶⁾, como en los pacientes trasplantados renales que desarrollan una CG tipo III⁽³⁷⁾.

El infliximab y la fludarabina han sido eficaces en algún caso aislado de enfermedad refractaria a otros tratamientos⁽³⁸⁾.

Las inmunoglobulinas endovenosas también han sido utilizadas en casos anecdóticos y, en ocasiones, han inducido un aumento notable del criocrito y una exacerbación de la vasculitis sistémica.

Plasmaféresis

Es un procedimiento que permite separar el plasma de los componentes celulares de la sangre, logrando una rápida reducción de los niveles de anticuerpos circulantes, inmunocomplejos y sustancias tóxicas. Sus indicaciones en la crioglobulinemia son controvertidas, pero suele emplearse en la afección renal grave, en casos de neuropatía periférica grave o progresiva y en las úlceras de los miembros inferiores. Normalmente no se emplea en monoterapia pues se producen recaídas al suspenderla⁽³⁹⁾. El procedimiento estándar incluye el recambio de 1-1,5 volúmenes plasmáticos (40-60 ml/kg) en cada sesión, que se repetirán tres veces por semana, durante las tres primeras semanas o hasta la resolución del estado de amenaza vital. Luego, se continúa con dos sesiones a la semana durante dos o tres semanas más, seguido de una sesión cada 7 a 10 días hasta la desaparición de los síntomas clínicos o la obtención del resultado clínico deseado. Algunos pacientes requieren tratamiento muy prolongado para evitar las recaídas. El volumen debe ser sustituido por albúmina, sola o con salino, y plasma fresco congelado, para prevenir una depleción de volumen marcada. Debe tomarse la precaución de preclear los fluidos administrados y el circuito extracorpóreo, ya que se han descrito complicaciones severas como el fallo renal agudo por precipitación de crioglobulinas.

Entre sus posibles complicaciones destacan las náuseas, vómitos, síncope, arritmias, reacciones alérgicas, tromboembolismo pulmonar, y las derivadas de la sobrecarga de volumen.

Terapia antiviral

En las CGM mixtas asociadas al VHC siempre se debe intentar erradicar el virus. La base del tratamiento ha sido el interferón (IFN) alfa^(40,41), que inhibe la replicación vírica. Actualmente se utiliza la asociación de IFN alfa o IFN pegilado con ribavirina, con lo que se logra alcanzar antes la remisión, siendo mayor el porcentaje de respondedores y el período libre de síntomas tras suspender el tratamiento⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Dicha combinación es, en general, bien tolerada. En caso de recurrencias, puede emplearse otro curso, habitualmente con buena respuesta.

Recientemente ha sido publicada la Guía Europea sobre el manejo de la infección por virus de hepatitis C⁽⁴⁶⁾. El tratamiento antiviral en la hepatitis C es aceptado ampliamente en las personas con enfermedad activa mayores de 18 años, cuando los valores de ALT están alterados, ante el hallazgo de fibrosis en la biopsia hepática, cuando la enfermedad hepática se halla compensada (bilirrubina <1,5 gr/dl, INR <1,5, albúmina >3,4 gr/dl, plaquetas >75.000/mm³, ausencia de encefalopatía hepática y de ascitis), existencia de valores hematológicos aceptables (Hb>12 gr, neutrófilos >1.500/mm³) y una creatinina <1,5 mg/dl. No obstante, también se emplea en casos individualizados que no cumplen estos requisitos.

Son contraindicaciones del tratamiento antiviral la depresión mayor difícil de controlar, los pacientes receptores de trasplantes de órganos, la hepatitis autoinmune u otras condiciones que se puedan exacerbar por la terapia antiviral combinada, el hipertiroidismo intratable, el embarazo o la imposibilidad de control de natalidad, enfermedades intercurrentes severas mal controladas, como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o diabetes.

Interferón alfa

Ha sido uno de los fármacos más utilizados en las CGM asociadas a VHC. Se recomienda una dosis de 3 millones de unidades subcutáneas, 3 veces por semana, durante un mínimo de 12 meses. Debe asociarse, si no hay contraindicación, con ribavirina. En la actualidad se emplea el interferón pegilado, más cómodo y eficaz. En España, en la actualidad, existen dos marcas registradas de interferón pegilado, Pegasys (Roche) jeringas precargadas de 135 y 180

mcg y Pegintron (Merck) viales y jeringas precargadas de 50, 80, 100, 120 y 150 mcg.

Las lesiones purpúricas y las alteraciones de la función hepática tienden a responder rápidamente con el tratamiento antiviral, mientras que la neuropatía lo hace más lentamente, seguido de la nefropatía. Si no se obtiene repuesta después de 3-4 semanas, es raro que pueda ocurrir^(47,48). Las respuestas positivas de la viremia y de la CGM sobrepasan el 70% de los casos, pero las recaídas al abandonar el tratamiento son casi la regla. Se han descrito casos aislados de exacerbaciones graves de la polineuropatía y de la vasculitis sistémica tras la utilización de interferón, por lo cual se debe estar atento ante esta posibilidad. El interferón pegilado tiene un 15%-20% de mayor eficacia que el interferón no pegilado, sobre todo cuando se asocia con ribavirina.

Durante las primeras semanas de tratamiento el paciente puede sufrir un cuadro pseudogripal con artromialgias, fiebre y alteración del estado general. También es frecuente la aparición de leucopenia y trombopenia, que obligarían a reducir la dosis de interferón. Más raramente pueden aparecer problemas de depresión o ansiedad, trastornos del sueño, enfermedad tiroidea autoinmune, alopecia o cuadros de lupus-like.

Ribavirina

Se trata de un fármaco análogo sintético de la guanosina, que presenta actividad in vitro contra numerosos virus ARN y ADN.

Cada vez más estudios avalan la mayor eficacia del tratamiento combinado de interferón alfa y ribavirina⁽⁴⁹⁾ que el tratamiento sólo con interferón, en pacientes con VHC. Dicho tratamiento combinado deberá llevarse a cabo al menos durante 12 meses, habiéndose descrito remisiones mantenidas en el 40-50% de los pacientes con el genotipo 1 del VHC (definida como niveles indetectables de RNA del VHC a las 24 semanas de haber finalizado el tratamiento antiviral) y hasta del 70-80% si el genotipo es el 2 ó el 3⁽⁵⁰⁾. Independientemente del genotipo, la tasa de respuesta es menor entre aquellos individuos con un nivel de RNA del VHC más elevado y mayor entre los pacientes con mejor adherencia al tratamiento.

La dosis recomendada de ribavirina es, en combinación con interferón, de 400 mg por la mañana, y 600 mg por la noche, en cápsulas orales, en pacientes con peso 75 kg, y de 600 mg cada 12 horas, si >75 kg⁽⁵¹⁾.

Si la titulación de HCV-RNA es indetectable a los seis meses, la duración del tratamiento será de un año.

En el caso de pacientes que presentan recidiva tras tratamiento con interferón en monoterapia, la duración de la terapia combinada será de seis meses.

La ribavirina, en general, no se recomienda en pacientes con alteración severa de la función renal (Cl creatinina <50 ml/minuto), pues se excreta por vía urinaria y no es dializable⁽²⁹⁾. En algunos pacientes con insuficiencia renal (Cl creatinina entre 10 y 65 ml/minuto) ha sido empleada con éxito monitorizando sus niveles plasmáticos para evitar la sobredosificación (niveles óptimos entre 10 y 15 micromoles/litro). Las dosis medias de ribavirina variaron en estos casos entre 200 y 800 mg/día. La anemia derivada de la utilización del fármaco fue manejada con dosis bajas de hierro y eritropoyetina (4.000-20.000 U/semana).

Los efectos adversos más frecuentes de la ribavirina son: prurito, rash cutáneo, insomnio y anemia hemolítica reversible, que aparece en el primer mes de tratamiento y que con frecuencia obliga a disminuir la dosis.

En la actualidad existen un gran número de fármacos para el tratamiento del VHC en diferentes estadios de desarrollo clínico y preclínico, destacando los antivirales inhibidores de la proteasa, el telaprevir y el boceprevir, cuyo uso en combinación con el interferón pegilado y la ribavirina está pendiente de aprobación por la EMA y FDA.

No existe consenso sobre los intervalos óptimos de las pruebas de laboratorio rutinarias en el seguimiento de la terapia antiviral combinada, si bien aconsejamos la siguiente:

- a) Pretratamiento: hemograma, coagulación, bioquímica hepática, hormonas tiroideas, titulación HCV-RNA por reacción en cadena de polimerasa y genotipo del virus C.
- b) Semana 1, 2, 4 y después mensualmente: hemograma, y bioquímica hepática. Determinación de la TSH en la semana 8 de tratamiento.
- c) HCV-RNA en el mes 3, 6 y 12.
- d) Test de embarazo: en mujeres de edad fértil, mensualmente mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizarlo.

CONTROLES PERIÓDICOS

En pacientes con CG sintomática deberemos realizar un seguimiento analítico, que al inicio del tratamiento será mensual, con analítica general y sedimento urinario. Una vez controlado el cuadro o se suspenda el tratamiento, y en pacientes con CGM asintomática se realizará semestralmente una analí-

tica ordinaria con inmunología básica (crioglobulinas, factor reumatoide y complemento) y sedimento urinario.

En pacientes con infección por VHC que sigan terapia antiviral además de las pruebas rutinarias comentadas en el apartado anterior, debemos vigilar la evolución del enfermo hacia una hepatitis crónica activa, cirrosis o a hepatocarcinoma, mediante controles anuales de analítica y ecografía, y si existen dudas con dichas pruebas, puede ser necesaria una punción-biopsia hepática.

A todos los pacientes con CGM se aconseja controlar periódicamente la posible aparición de un proceso linfoproliferativo; para ello en la anamnesis se recogerá la presencia de un posible síndrome constitucional, se buscarán adenopatías en la exploración física y se determinará LDH en los análisis de control. Ante la sospecha de síndrome linfoproliferativo se realizará TAC tóraco-abdominal, biopsia ganglionar, aspirado y biopsia de médula ósea e inmunoelectroforesis en sangre y orina⁽⁸⁾.

MANEJO EN EL EMBARAZO

La crioglobulinemia puede tener consecuencias para la madre, el feto o el recién nacido, como pueden ser un empeoramiento de la glomerulonefritis crioglobulinémica durante el embarazo, o la aparición de lesiones cutáneas en el recién nacido a temperatura ambiente, por la circulación transplacentaria de inmunoglobulinas⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

Se recomienda calentar cualquier líquido usado por vía endovenosa a 37 °C, cuidando la temperatura ambiental, y calentar el neonato en incubadora.

Aunque la plasmaféresis se ha utilizado en embarazadas con otros problemas inmunes, su valor en la CGM es incierto, no así en la tipo I donde estaría indicada para tratar el síndrome de hiperviscosidad⁽⁵⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winfield JB. Cryoglobulinemia. Hum. Pathol 1983; 14: 350-354.
2. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med 1974;57:775-88.
3. Manzano L, Garcia de Tena J, Prieto A, Alvarez-Mon L. Medicine 2001;8:1662-1670.
4. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus

- infection: characterization of 1020 cases (the HISPA-MEC Registry). *J. Rheumatol* 2009;36:1442-1448.
5. Mohammed K, Rehman HU. Cryoglobulinaemia. *Acta Med Austriaca* 2003; 30: 65-68.
 6. Lamprecht P, Gause A., Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2507-2516.
 7. Ferraccioli, GF, De Vita, S, Casatta, L, et al. Autoimmune connective tissue disease, chronic polyarthritides and B cell expansion: risks and perspectives with immunosuppressive drugs. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14 Suppl 14:S71-80.
 8. Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S. Hyperviscosity syndrome in cryoglobulinemia: clinical aspects and therapeutic considerations. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:473-477.
 9. Trejo O, Ramos M, Ruiz R, Rius J, Garcia-Carrasco M, Yagüe J. Consulta diaria. Qué haría usted ante un paciente con crioglobulinemia. *Medicina Integral* 2000; 36: 380-386.
 10. Buezo GF, Fernández-Herrera J. Vasculitis crioglobulinémica. *Actas dermosifiliogr* 2003;94:1-10.
 11. Tener MH, Hutchinson K, Morishima C, Gretch DR. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2004;50:2305-2308.
 12. Kallemmuchikkal U, Gorevich PD. Evaluation of cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:119-125.
 13. Maire MA, Mittey M, Lambert PH. The presence of cryoprecipitable immunoglobulins in normal human sera may reflect specific molecular interactions. *Autoimmunity* 1989;2:155-164.
 14. Sargur R, White P, Egner W. Cryoglobulin evaluation: best practice? *Ann Clin Biochem* 2010;47:8-16.
 15. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin EC. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980;69:287-308.
 16. Nash JW, Ross P Jr, Neil Crowson A, Taylor J, Morales JE, Yunger TM, Magro C. The histopathologic spectrum of cryofibrinogenemia in four anatomic sites. Skin, lung, muscle, and kidney. *Am J Clin Pathol* 2003;119:114-122.
 17. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Espinosa G, Jiménez S, Ingelmo M. Crioglobulinemia. En *Diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunes sistémicas* (2ª edición). Mra ediciones, 2004; 151-158.
 18. Invernizzi F, Pietrogrande M, Sagrarnoso B. Classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13 Suppl 13:S123-128.
 19. De Vita S, F Soldano, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1183-1190.
 20. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al.; Mixed Cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Sem Arthritis Rheum* 2004; 33:355-374.
 21. Della Rossa A, Tavoni A, Baldini C, Bombardieri S. Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:231-237.
 22. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Zignego AL, Pasero G. Mixed cryoglobulinaemia: a cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders. *Lupus* 1998;7: 275-279.
 23. Ferri C, Moriconi L, Gremignai G, et al. Treatment of the renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. *Nephron* 1986;43:246-253.
 24. Geltner D, Kohn RW, Gorevic P, et al. The effect of combination therapy (steroids, immunosuppressives, and plasmapheresis) on 5 mixed cryoglobulinemia patients with renal, neurologic, and vascular involvement. *Arthritis Rheum* 1981;24:1121-1127.
 25. Ballare M, Bobbio F, Poggi G, et al. A pilot study on the effectiveness of cyclosporine in the type II mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:S201-S203.
 26. Madore, F, Lazarus, JM, Brady, HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:367-386.
 27. Guillevin, L, Pagnoux, C. Indications of plasma exchanges for systemic vasculitides. *Ther Aph Dial* 2003;7:155-160.
 28. Tedeschi A, Baratè C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinaemia. *Blood Rev* 2007;21:183-200
 29. Ramos-Casals M, Font J. Mycophenolate mofetil in patients with hepatitis C infection. *Lupus* 2005;14 (suppl):S64-72
 30. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic Vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:54-63
 31. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003;102:3827-3834.
 32. Langford CA, Seneller MC. Biologic therapies in the vasculitides. *Current Opin Rheumatol* 2003;15:3-10.
 33. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1230-1233.
 34. Saadoun D, Rosenzwaig M, Landau D, et al. Restoration of peripheral immune homeostasis after rituximab in mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Blood* 2008;11:5334-5341.
 35. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, et al. Rituximab may form a complex with IgM Kappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:3848-3855.

36. Quartuccio, L, Soardo, G, Romano, G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology* 2006;45:842-846.
37. Tedeschi A, Baratê C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Reviews* 2007;21:183-200.
38. Chandesris MO, Gayet S, Schleinitz N, Doudier B, Harle JR, Kaplanski G. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology* 2004;43:532-533.
39. Braun-Moscovici Y, Furst DE. Plasmapheresis for the rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it?. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:197-204.
40. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, et al. Interferon alfa-2b in mixed cryoglobulinemia: a controlled crossover trial. *Gut* 1993;34(Suppl.2):S144-145.
41. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al.; Interferon alfa-2b in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994;330:751-756.
42. 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.
43. Calleja JL, Albillos A, Moreno-Otero R, et al.; Sustained response to interferon-alfa or to interferon-alfa plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinemia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1179-1186.
43. Mazzaro, C, Zorat, F, Caizzi, M, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005;42:632-638.
44. Cacoub, P, Saadoun, D, Limal, N, et al. Pegylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:911-5.
46. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011;55:245-264.
47. Migliaresi S, Tirri G. Interferon in the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:S175-S180.
48. Dispenzieri A; Symptomatic cryoglobulinemia. Current treatment options in *Oncology* 2000;2:105-118.
49. Cacoub P, Lidove O, Maisonobe T, et al. Interferon alfa and Ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3317-3326.
50. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
51. Mazzaro C, Zorat F, Comar C, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol* 2003;30: 1775-1781.
52. Alberico, S, Mazza, S, Grimaldi, E, et al. Essential mixed type II cryoglobulinemia in a HCV positive pregnant woman: case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998;25:129-131.
53. Sibilía, J, Feugeas, O, Laugel, V, et al. Successful management of neonatal cryoglobulinaemia after a gemellar pregnancy in a woman with symptomatic type I cryoglobulinaemia. *Ann Rheum Dis* 2004;63:217-218.
54. Laugel, V, Goetz, J, Wolff, S, et al. Neonatal management of symptomatic transplacental cryoglobulinaemia. *Acta Paediatr* 2004;93:556-558
55. Watson WJ, Katz, VL, Bowes, WA Jr. Plasmapheresis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 451-457.