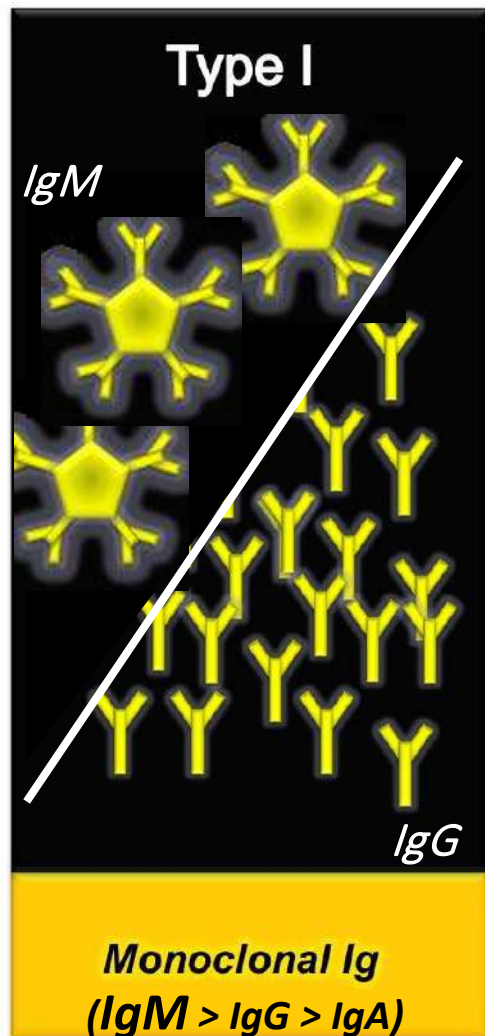


Crioglobulinemia

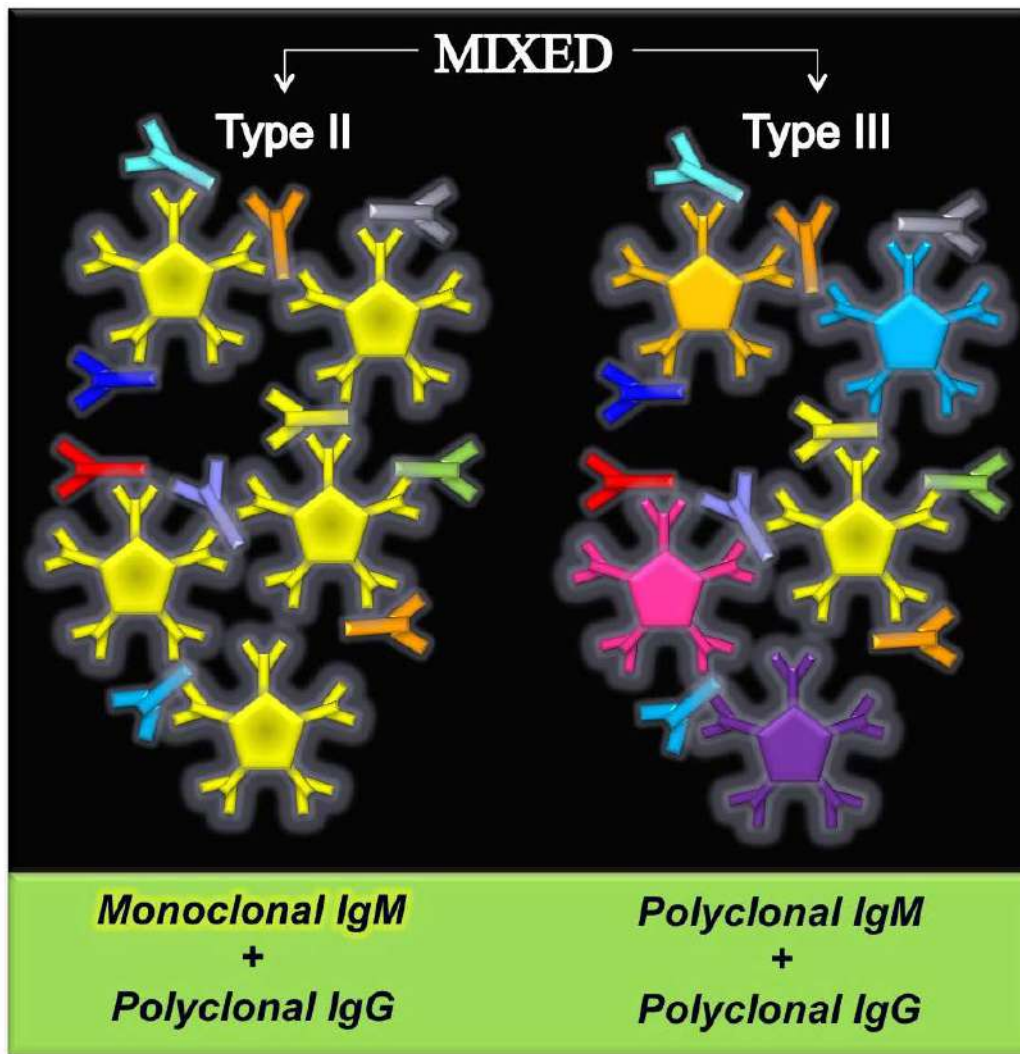
Crioglobulina:
immunoglobulina que precipita a baja
Tª (4°C), soluble a 37°C

Table 1 Milestones in the study of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis (CV)

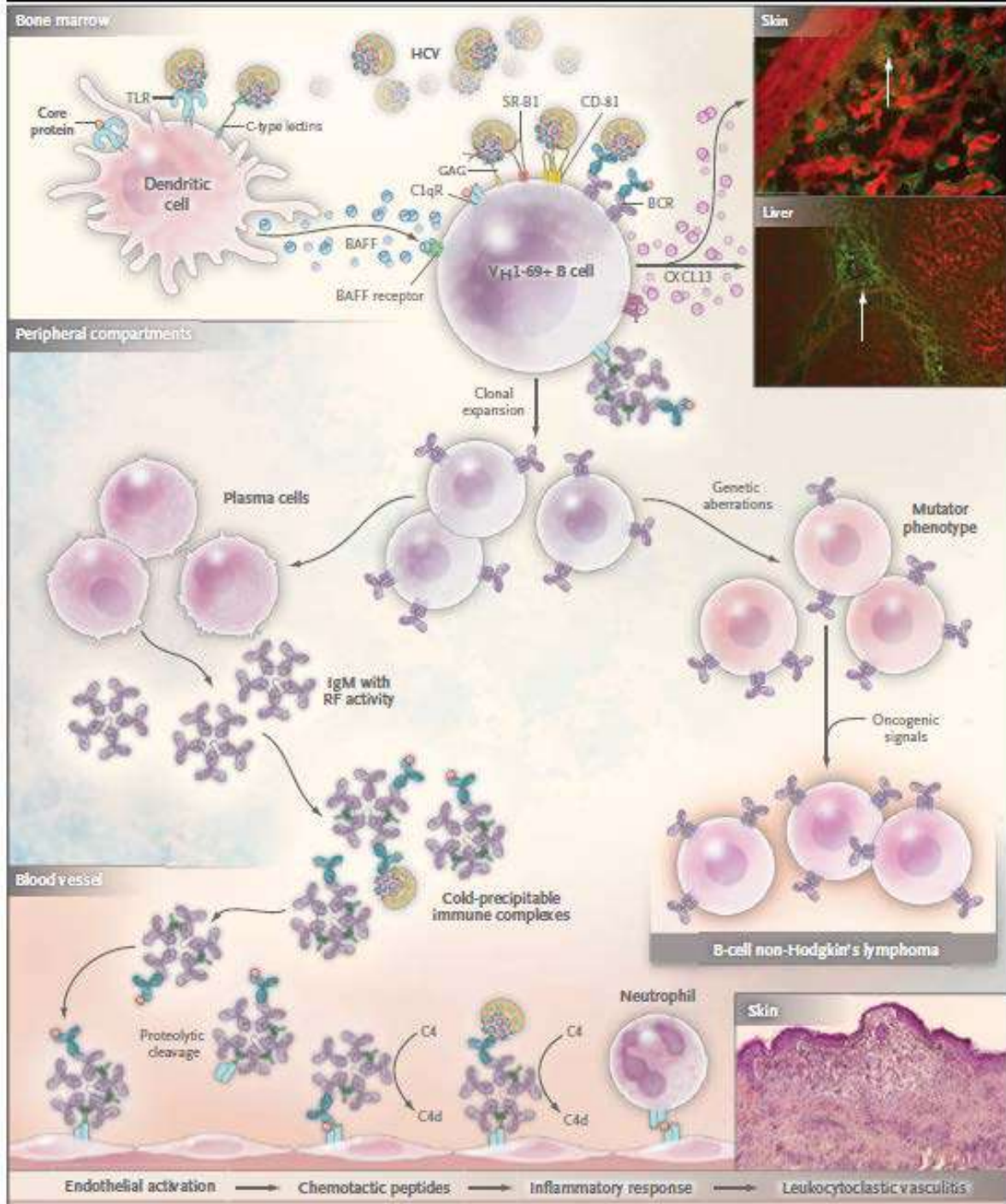
Years	Observations
1933	A cold-precipitable protein is detected in the serum of a patient with multiple myeloma
1947	The same phenomenon is observed in various diseases and the terms “cryoglobulins” and “cryoglobulinemia” are coined
1962	Cryoglobulins are shown by chromatographic separation to be mixed, i.e., formed by two protein fractions of different molecular size (7S + 19S), the 19S fraction expressing rheumatoid factor (RF) activity
1966	The clinical picture and the structural heterogeneity of mixed cryoglobulinemia (MC) are carefully described and, in the ignorance of its etiology, MC is defined “essential”
1974	Cryoglobulins are classified into three main types according to their immunochemical structure
1987	Therapy with recombinant interferon- α (IFN- α) is shown to be clinically effective in patients diagnosed with “idiopathic” MC
1990...	The introduction of reagents for the detection of anti-hepatitis C virus (HCV) antibodies and the quantitation of HCV RNA allows to demonstrate that the large majority of patients with apparently “essential” MC are in fact HCV-infected
1991	IgMk RFs isolated from patients with MC are shown to display a major cross-reactive idiotype (CRI), designated WA
1994...	Progression to overt non-Hodgkin’s lymphoma (NHL) is observed in a small percentage of HCV-positive MC patients, though with wide geographic variations
2002	Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes is reported after the successful treatment of HCV infection
2003...	Rituximab (RTX), a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody, is found to be clinically effective in MC patients relapsing after, or refractory to, IFN- α therapy, alone or combined with Ribavirin (RBV). The rationale for the use of RTX was the demonstration that a B-cell clonal expansion involving RF-secreting cells is the biological hallmark of MC
2005...	An emerging, unforeseen and poorly clarified scenario is the observation of isolated CV patients in whom cryoglobulinemia and CV recur in spite of therapy-induced HCV eradication
2016...	The enlarged indication of a growing number of pan-genotypic direct-acting antiviral agents (DAAs) from patients with chronic HCV-positive hepatitis to those with CV is resulting in a high rate of clinical, virologic and immunological responses



**M. de Wälndenstrom
Mieloma múltiple**
LLC, GMSI



INFECCIÓN POR VHC (+++); VHB, VIH, otras
EEAASS: **Sjögren (+)**, LES, AR, otras
Linfomas B NH (+ en tipo III)
Idiopática ("esencial")



A biological hallmark of CV patients is an antigen-driven, oligoclonal, non-neoplastic expansion of RF-synthesizing B-cells [42, 43]. As these cells carry mutations of IgV heavy and light chains, they are likely to be of ger-

Estímulo antigénico prolongado

(p.e. Hep C)

Citokinas: B-cell activating factor (BAFF)

Clonalidad LB → Células plasmáticas

**Síntesis de inmunoglobulinas –
inmunocomplejos (factor reumatoide IgM-IgG)**

(mono y/o policlonal)

**Depósito de
inmunocomplejos
(+++)**

**VASCULITIS DE
PEQUEÑO VASO**

**Precipitación
intravascular**

HIPERVISCOSIDAD

**Oncogénesis
(riesgo +++)**

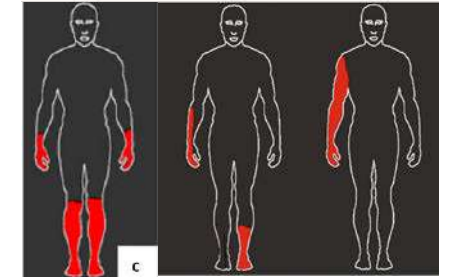
**LINFOMA B NO
HODGKIN**



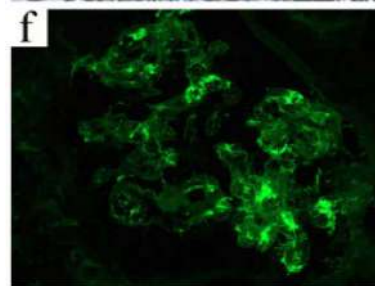
Máculo-pápulas purpúricas; úlceras; gangrena distal; Raynaud. Suele preceder a manif. extracutáneas



Astenia, artralgias
(menos frec. artritis/miositis)



Neuropatía periférica
PNP >> mononeurit. múltiple



Afectación renal variable: HTA, hematuria-proteinuria no nefrótica/nefrótica, GN membranoproliferativa



OTROS:

- Neumonitis, hemorragia alveolar
- Isquemia intestinal, pancreatitis
- ACVA (raro)
- Hiperviscosidad (tipo I)

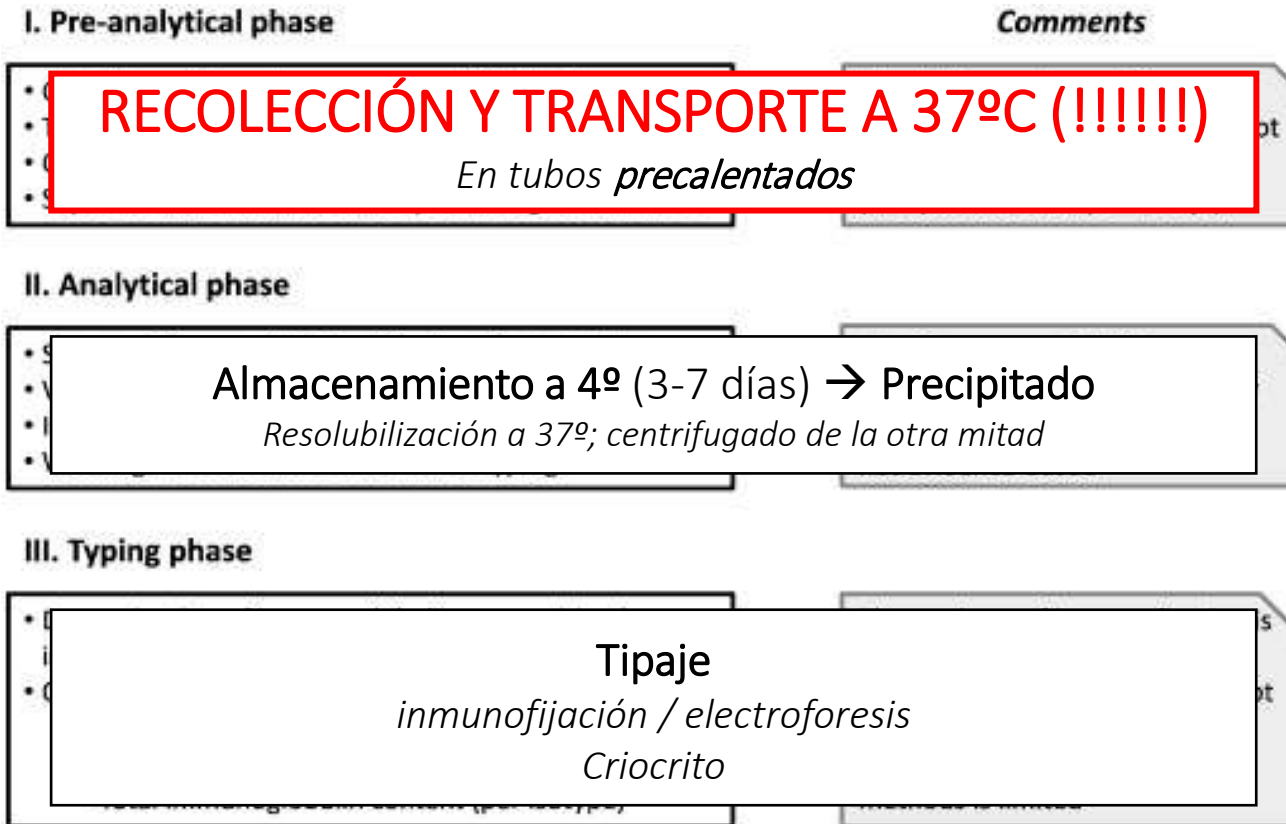


Mortalidad: infecciones, fallo renal/hepático
Peor pronóstico: varón, afectación visceral, no 2ª a VHC
Elevado riesgo de linfomas B (+++ en VHC)

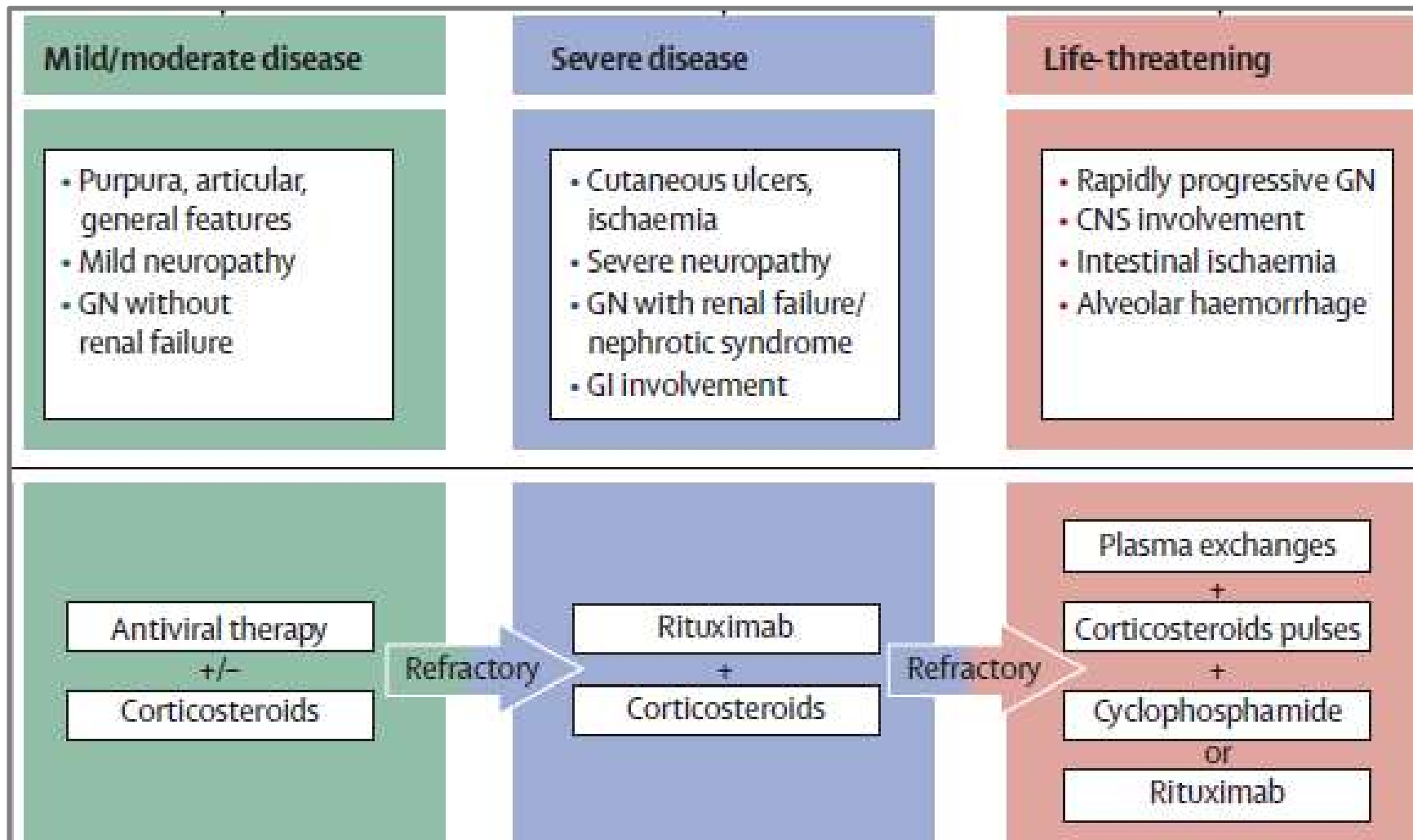
Crioglobulinemia: fenotipos

	Type I cryoglobulin	Mixed (type II/III) cryoglobulin
Mechanism	Occlusion of the capillary lumen Vasculitis is uncommon.	Small-vessel vasculitis++ Occlusion of the capillary lumen is less common.
Clinical manifestations	Skin necrosis/ distal ischemia +++ Cold-induced symptoms	Purpura, arthralgia, glomerulonephritis
Laboratory tests	RF activity is rare. Hypocomplementemia is inconsistent.	RF activity C4 consumption
Type of monoclonal Ig	IgM > IgG > IgA	IgM+++ (Kappa > Lambda)

Crioglobulinemia: Diagnóstico



Biopsia renal: proliferación mesangiocapilar, trombosis intraluminal, depósitos de Ig;
también nervio y piel (poco específicas)



Inmunosupresión según gravedad + Tratamiento de la causa de base

* Rituximab: evidencia IA en VHC

** Plasmaféresis: en formas críticas y fenómenos de hiperviscosidad

*** VHC: iniciar tto en formas leves-moderadas. Diferible en formas graves/críticas (efecto no inmediato; no obstante AAD mucho mejor tolerados y seguros que INF-RBV)

Evolución (I)

**SOSPECHA DE
CRIOGLOBULINEMIA
2ª A VHC**

INICIO TTO:

Pulsos de metilprednisolona

(500 mg iv x 3 días)

+

RTX

(1 gr iv)

SEGÚN EVOLUCIÓN:

Hemodiálisis

(diuresis mantenida 0.5 cc/kg/día)

+/-

Plasmaféresis

+/-

Antivirales

(pendiente CV VHC)

PENDIENTE DE:


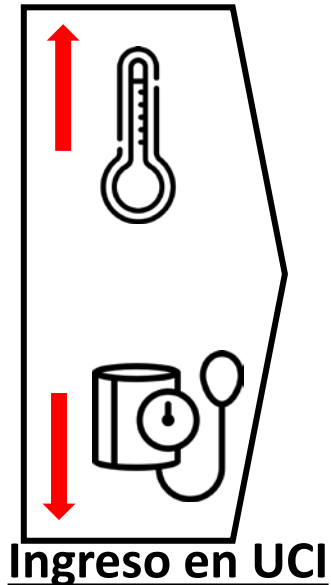
Bx renal y cutánea

(INR 8, pte de corrección)

Crioglobulinas en suero

EMG

Evolución (II)



IOT

Vasoactivos

ATB (pip-taz)

HC: BGN

ÉXITUS
Shock séptico refractario
<24 horas de evolución

Bacteriemia por E. Coli R a AMC, S a piperacilina-tazobactam

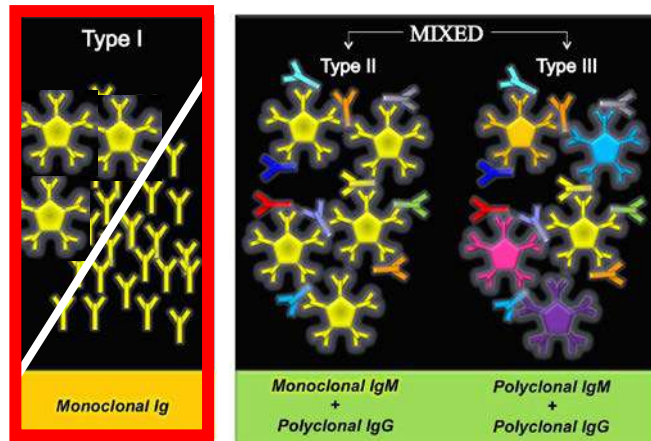
Resultados pendientes

Crioglobulina

Resultado obtenido tras incubar la muestra de suero una semana a 4°C

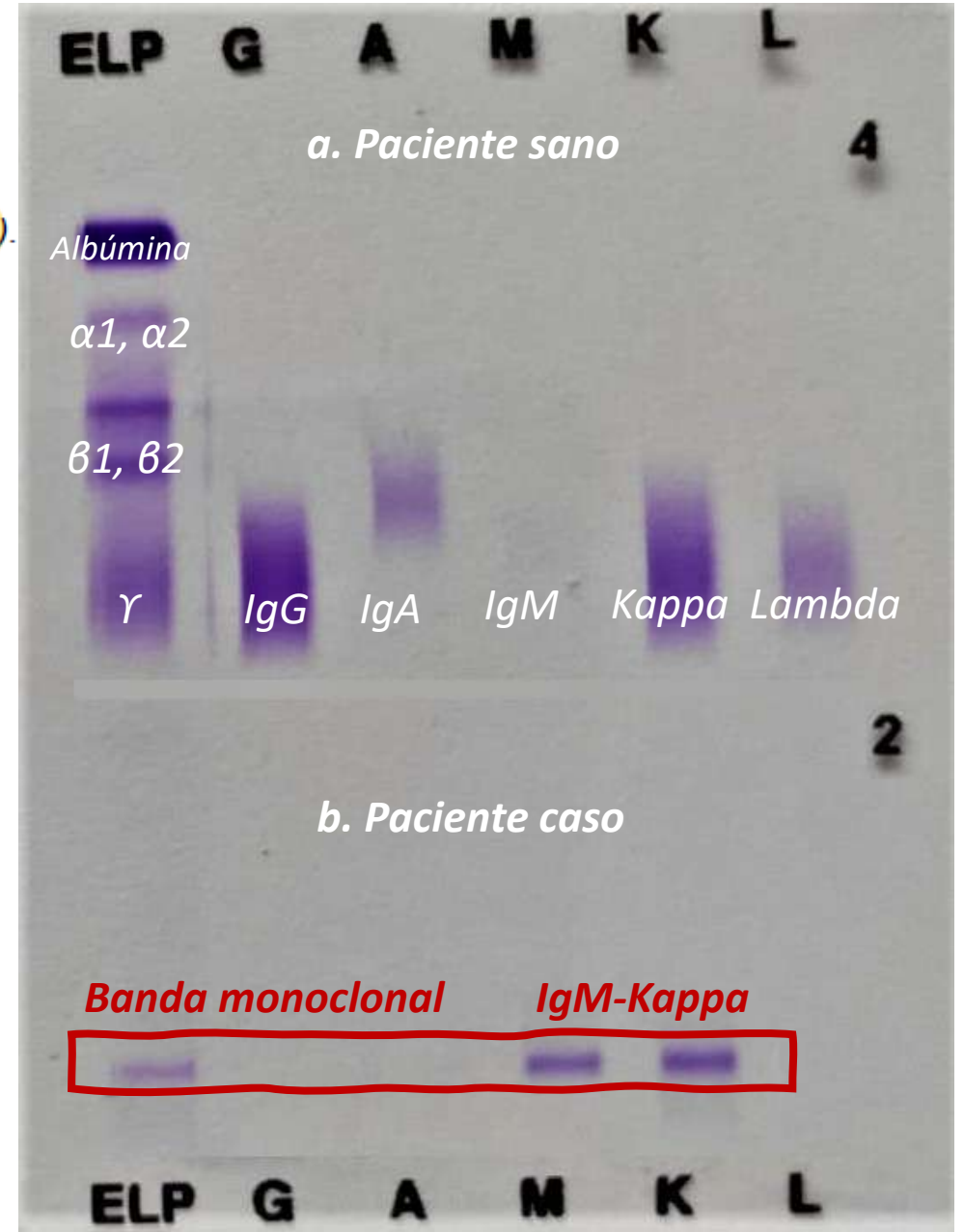
Se detectan crioglobulinas en sangre periférica (tras incubación del suero tres días a 4°C).

componente monoclonal IgM kappa (crioglobulinas de tipo I)



M. de Wáldenstrom
Mieloma múltiple
LLC, GMSI

INFECCIÓN POR VHC (+++); VHB, VIH, otras
EEAASS: Sjögren (+), LES, AR, otras
Linfomas B NH (+ en tipo III)
Idiopática ("esencial")



Virus de la hepatitis C Ac	* Positivo	Virus de la hepatitis...	Muestra no recibida
VER RESULTADOS VHC EN VISOR IUTLS. ENVÍEN NUEVA MUESTRA PARA...			
Virus de la hepatitis C, Ac (confirmación)	Positivo	VHC / RNA-PCR LOG	No Calculable. (Re...)
Virus de la hepatitis C, Ag (cuantificación)	1408.88		

Diagnóstico final

1. VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA TIPO I. GAMMAPATÍA MONOCLONAL IGM-KAPPA

AFECTACIÓN SISTÉMICA:

- i. Renal - FRA glomerular: muy probable glomerulonefritis +/- fenómenos vasculares intrarrenales
- ii. Cutánea: úlceras "cuasi" purpúricas
- iii. Nerviosa: muy probable neuropatía axonal sensitivo-motora
- iv. Digestiva: pancreatitis aguda, estrechamiento biliar, diarrea (probable vasc. Intestinal)
- v. Pulmonar: probable neumonitis - infiltrados intersticiales-pseudonodulares

2. INFECCIÓN POR VHC MUY PROBABLEMENTE VIRÉMICA (Ac y Ag muy [+], CV no disponible)

3. ETEV EN ESE CONTEXTO: PROBABLE HTPULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

4. SHOCK SÉPTICO REFRACTARIO. BACTERIEMIA POR E. COLI - éxitus

**¿ENFERMEDAD MEDULAR – M. DE WÄLDENSTROM / MM como causa de GAMMAPATÍA MONOCLONAL IGM-KAPPA 2ª?
(INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS C: MUY ONCOGÉNICA)**

Conclusiones

- 1 Sepsis nosocomial:** elevada morbimortalidad
Imprescindible toma de muestra microbiológica (HC, etc) y **antibioterapia empírica precoz y adecuada**
- 2 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica:** falsos negativos con TC (en afectación periférica).
La **gammagrafía** de ventilación-perfusión es la **prueba de elección**
- 3 Vasculitis crioglobulinémica:** necesario elevado índice de sospecha y estudio dirigido
 - Sospecha clínica: **vasculitis de pequeño vaso: púrpura cutánea + artralgias + fallo renal + neuropatía**
 - Sospecha analítica: **consumo de complemento + factor reumatoide elevado**
 - Diagnóstico: **extracción y transporte a 37°C (punto CRÍTICO del diagnóstico)**
 - Tratamiento según gravedad y causa principal. **Descartar VHC (lo + frecuente)**



MUCHO ANIMO