

# Crioglobulinemia en Pacientes con Virus de Hepatitis C: Puente entre Autoinmunidad e Infección

**Melitza Iglesias R.**

Inmunología

Depto. de Reumatología, Hospital San Juan de Dios

## Introducción

En la década de los 30, Wintrobe y Buell describieron por primera vez el fenómeno en el cual las proteínas séricas precipitaban en frío en una paciente de 56 años portadora de mieloma múltiple, con fenómeno de Raynaud, púrpura, hepatoesplenomegalia y trombosis venosa y retiniana. En 1946, Lerne acuña el término **crioglobulinas** (1); posteriormente, en los años 60, Meltzer y Franklin describieron la tríada: púrpura, artralgias y mialgias con compromiso renal en el contexto de una vasculitis por depósito de inmunocomplejos en pacientes con crioglobulinas circulantes (1, 2); pero no fue sino hasta 1974 cuando Brouet *et al.*, en el Institute of Blood Diseases Saint-Lois, Paris, clasificó las crioglobulinas, dependiendo de los componentes del crioprecipitado en: Tipo I,

inmunoglobulina monoclonal, Tipo II, una inmunoglobulina monoclonal (usualmente IgM) dirigida a una inmunoglobulina policlonal (usualmente de tipo IgG) y Tipo III inmunoglobulinas policlonales de varios isotipos (1, 3, 4, 5) (Tabla 1).

Las crioglobulinas son un hallazgo *in vitro* de una o más inmunoglobulinas (Ig's) que se precipitan después de 96 horas de incubación a 4° con actividad de factor reumatoide (FR) (1, 5). Las crioglobulinas llevan a una vasculitis sistémica de vasos pequeños y medianos como consecuencia de una expansión clonal de linfocitos B (LB), alteración patológica responsable de la producción de estas Ig's y complejos inmunes circulantes (CIC), los cuales se depositan en los vasos causando daño tisular, mediado por complemento.

**Tabla 1. CLASIFICACION: Brouet *et al.*, Am J Medicine 57 Nov, 1974**

Crioglobulinemia I	Crioglobulinemia II	Crioglobulinemia III
Ig monoclonal >IgM, IgG, IgA Mieloma Múltiple	Ig monoclonal con actividad anti-Ig policlonal IgM/IgG, IgG/IgG, IgA/IgG	Ig's policlonales de diferentes isotipos IgM/IgG Infecciones: virales, bacterianas, parásitos
Macroglobulinemia de Waldeström Linfoma no Hodgkin LLC	Actividad de FR Induce la producción de CI VHC Síndrome de Sjögren	Enf. autoinmunes  Tumores

Ig: Inmunoglobulina, LLC: Leucemia Linfocítica Crónica, VHC: Virus de hepatitis C, FR: Factor Reumatoide

El virus de hepatitis C (VHC) es un virus hematotrópico y linfotrópico. En relación a esta última característica, se sabe que el VHC desencadena una proliferación de LB, ya sea de forma monoclonal o policlonal, lo que lleva a su vez a la formación de autoanticuerpos (incluyendo FR) y CIC; de esta forma, el VHC puede desencadenar una serie de fenómenos autoinmunes-linfoproliferativos, como son crioglobulinemia mixta y porfiria cutánea tarda, en las cuales se ha encontrado una fuerte asociación, hepatitis autoinmune, linfomas no Hodgkin B, gammopatías monoclonales, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune, entre otras (1, 3, 6, 7).

Hasta antes del descubrimiento del VHC, a principios de los años 90, un 72% de las crioglobulinemias eran llamadas de tipo "esencial", porque no tenían causa aparente; ahora se sabe que hasta un 54% de pacientes portadores de VHC desarrollarán crioglobulinemia; principalmente de tipo III, y hasta un 98% de pacientes con crioglobulinemia mixta son VHC positivos (5-8).

## Virus hepatitis C

El descubrimiento del VHC, en 1989, desencadenó un nuevo problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que la población infectada mundialmente alcanza los 170 millones de personas, con una seroprevalencia estimada en un 3% según datos de la OMS (EE.UU.: 1,5%, Africa y Medio Oriente: 4-6%); en Chile, según datos del

Ministerio de Salud, de 218.291 donantes, existe una prevalencia de un 0,6% (84.000 portadores VHC) (8-10). En Estados Unidos se estima que existen aproximadamente 3,9 millones de habitantes con anticuerpos anti-VHC y 2,7 millones con infección activa (virus detectable en sangre), lo que se traduce en que el 1% de la población de este país tiene hepatitis C; una de las principales causas de hepatitis crónica es el VHC, y la enfermedad hepática asociada al VHC es una de las primordiales causas de trasplante hepático en este país (9).

El VHC es un RNA virus de la familia *Flaviviridae*, a la cual pertenecen también los virus causantes del dengue y la fiebre amarilla (9). Su secuencia genómica completa estuvo disponible a partir de 1989; actualmente se han encontrado 6 genotipos (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a) y más de 50 subtipos. El genoma viral consiste en una hebra de RNA, de aproximadamente 9.500 nucleótidos que codifican una proteína de 3.011 aminoácidos. En su extremo 5' se encuentra la región altamente conservada de unos 300 aminoácidos que contiene proteínas estructurales: core y 2 glicoproteínas de envoltura E1 y E2 con un alto grado de homología en los diferentes genotipos; en su extremo 3' se encuentran las proteínas no estructurales: proteasa (NS2/3), helicasa, RNA polimerasa (NS5B) que juegan un rol en el ciclo de vida viral. Recientemente se ha observado que las proteínas E2 y NS5A tienen un rol en la sensibilidad al tratamiento con INFg (6, 7, 9, 10, 11, 12).(Figura 1).

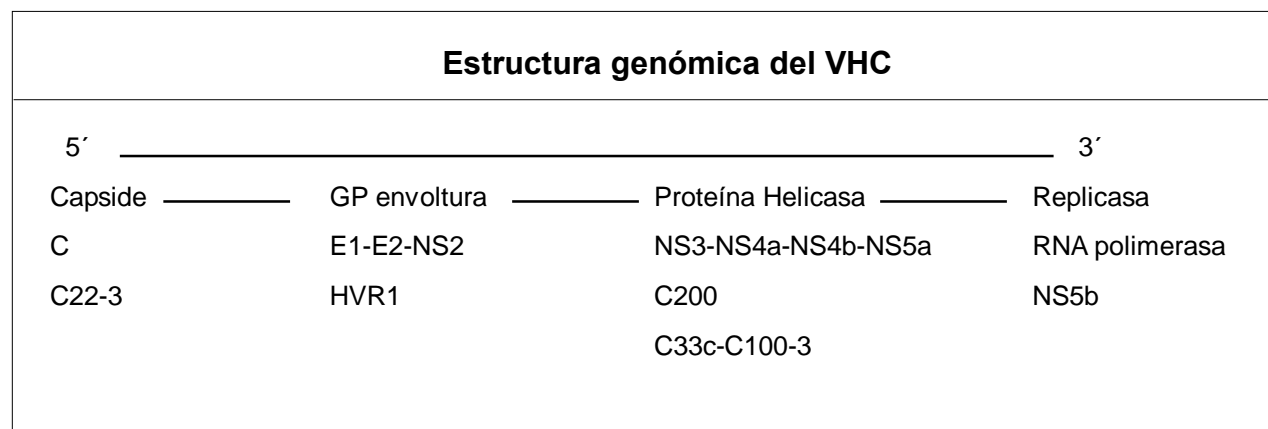


Figura 1.

La transmisión es parenteral, a través de productos sanguíneos contaminados o por drogadicción endovenosa, principalmente. La transmisión sexual y materna es muy rara y se ha asociado a coinfección con VIH. Algunos otros factores de riesgo incluyen a los pacientes trasplantados, inmunosuprimidos, un nivel socioeconómico bajo, uso intranasal de cocaína, tatuajes, *body piercing* y lesión accidental con aguja contaminada. Entre un 40% a 50% de portadores crónicos no tienen antecedentes claros de fuente de infección (7, 9).

La historia natural de la infección por VHC es imprecisa debido a la falta de estudios prospectivos, a la imposibilidad de determinar con precisión el inicio de la enfermedad y a la gran variabilidad de cofactores que llevan a la progresión de este padecimiento. Lo que se ha determinado hasta el momento es que un subgrupo de pacientes infectados evoluciona a enfermedad crónica, y esta cronicidad es la marca de la infección por VHC. Aproximadamente entre un 15% a un 30% de los pacientes expuestos al VHC se recupera espontáneamente, mientras que el restante 70% a 85% evoluciona a enfermedad crónica. De éstos, un 75% hacen una hepatitis aguda asintomática, llamada también "transaminitis", ya que sólo se encuentra elevación de las transaminasas alrededor de los 50 días posteriores a la infección y son los llamados portadores crónicos asintomáticos, que después desarrollarán hepatitis crónica; de este grupo, un 25% a 35% evoluciona a cirrosis hepática y de éstos un 5% evolucionan a hepatocarcinoma en un periodo comprendido entre los 10 a 30 años posteriores a la infección. Durante el transcurso de la infección el paciente puede presentar manifestaciones extrahepáticas, como crioglobulinemia mixta, porfiria cutánea tarda, glomerulonefritis membranoproliferativa, neoplasias B y manifestaciones reumatológicas, como síndrome de Sjögren, poliartritis crónicas, fibromialgia, polidermatomiositis y otras patologías autoinmunes, como tiroiditis y diabetes mellitus (5, 6, 7, 10, 11).

El diagnóstico de la infección por VHC se hace por varios métodos. La detección de anticuerpos se realiza a través del enzimoimmunoensayo (ELISA) y el inmunoblot recombinante (RIBA). A partir de 1989 se desarrollaron los ELISA, de los cuales existen tres generaciones. Los de primera generación, ELISA-1, incorporaron el epítotope c100-3 de la región no estructural NS4 utilizado hasta 1992, reemplazado por el ELISA de segunda ge-

neración, ELISA-2, que contiene antígenos del core del VHC y áreas de las regiones no estructurales NS3 y NS4, con una sensibilidad de un 95%, y una tercera generación de ELISA, ELISA-3, que contiene antígenos del core y de las regiones NS3 y NS5, con una sensibilidad del 97%. Un test de ELISA positivo requiere un segundo ensayo confirmatorio para hacer el diagnóstico definitivo de hepatitis C. Puede haber falsos positivos en pacientes con patologías autoinmunes, así que a estos pacientes es conveniente realizarles un RIBA para diferenciar un test falsamente positivo de uno realmente positivo. Los RIBA son ensayos suplementarios a los ELISA; existen dos generaciones de RIBA y actualmente se está trabajando en una tercera generación. Se considera la prueba positiva ante la presencia de dos o más antígenos; indeterminada, si es positiva a un antígeno.

La demostración de partículas del VHC confirma el diagnóstico de infección por VHC. Existen ensayos moleculares, como la demostración del RNA viral por test de amplificación, como son la reacción de polimerasa en cadena (RPC) y la carga viral, que puede ser medida de forma cualitativa o cuantitativa. La forma cualitativa es el ensayo más sensible y específico para hacer el diagnóstico. La forma cuantitativa es de ayuda para el seguimiento y respuesta al tratamiento (7, 9) (Figura 2).

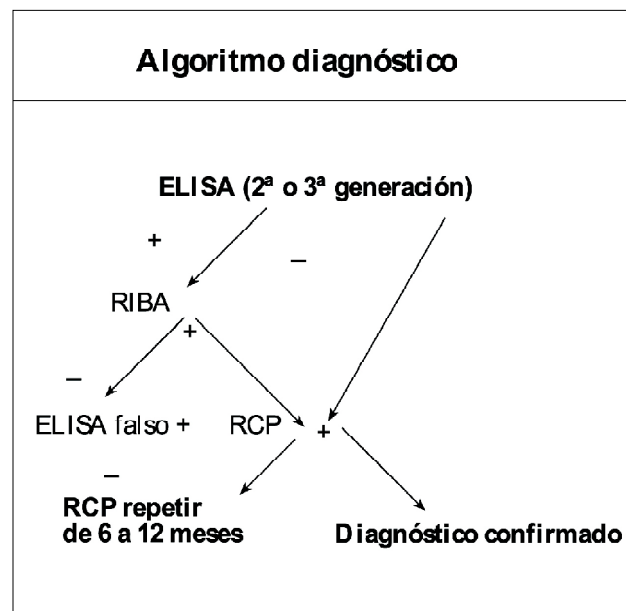


Figura 2.

## Crioglobulinemia

Las crioglobulinas son autoanticuerpos naturales polirreactivos que presentan pequeñas mutaciones somáticas a nivel de las regiones variables de ambas cadenas pesadas y livianas, sintetizadas por los linfocitos B (LB) CD5+ productores de factores reumatoides monoclonales (WA) (14). A nivel de laboratorio son el hallazgo *in vitro* de una o más inmunoglobulinas que se precipitan después de 96 horas de incubación a 4° con actividad de factor reumatoide (FR). Están compuestas por una o más clases de inmunoglobulinas o pueden formarse por la asociación de uno o más isotipos (1, 5). La precipitación de las crioglobulinas depende de la temperatura, pH y concentración de las crioglobulinas. Algunos autores han planteado que la ausencia de moléculas de ácido siálico en el componente IgG de la crioglobulina podría contribuir a la crioprecipitación (1). La actividad FR (actividad anti-Fc) es detectable en un 87% a 100% de pacientes con crioglobulinemia mixta (CM), comparado con un 70% a 90% de los pacientes con artritis reumatoide (14).

Las crioglobulinas tipo T usualmente son de tipo IgG o IgM, se autoagregan, y aquellas sin actividad FR se crioprecipitan por ciertas propiedades en su estructura primaria, secundaria o terciaria, llevando a la formación de puentes no covalentes intermoleculares a bajas temperaturas. En contraste, las crioglobulinas mixtas están compuestas por dos inmunoglobulinas, una de las cuales tiene actividad FR. Las tipo II tienen en su mayoría IgM monoclonal con actividad FR en contra de Ig policlonal, en la mayoría de las veces IgG. Las tipo III contienen una inmunoglobulina IgM con FR policlonal en contra de otras inmunoglobulinas policlonales (1, 5). En el crioprecipitado se encuentra junto con las inmunoglobulinas, componentes del complemento, fibronectina, lipoproteínas, virus de hepatitis B (VHB), VHC, virus de Epstein-Barr (VEB) y productos bacterianos (1).

El síndrome llamado crioglobulinemia mixta esencial ha sido aplicado a pacientes con crioglobulinas de tipo II o III asociadas con una gran variedad de manifestaciones clínicas (Tabla 2). El prefijo *esencial* fue utilizado para diferenciar estos crioglobulinémicos de etiología conocida, tales como enfermedades del tejido conectivo y otras

**Tabla 2. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CRIOGLOBULINEMIAS**

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Esencial 72%	30%	70%	57%
Secundaria 28%	70	30%	43%
Enf. asociadas	ELP>>> ETC, ECH	Esencial>>> ELP > EBC ETC	Esencial>> ECH, ETC>> ELP
Signos y síntomas			
Púrpura	+	+++	+++
Gangrena/Acrocianosis	+++	+ a ++	+/-
Artralgias >> Artritis	+	++	+++
Comp. Renal	+	++	+
Comp. Neurológico	+	++	++
Comp. Hepático	+/-	++	+++

ELP: Enfermedad linfoproliferativa, ETC: Enfermedad del tejido conectivo, ECH: Enfermedad crónica hepática

enfermedades sistémicas de aquellos en los que no se encontraba asociación, llamados también idiopáticos. En años recientes se ha demostrado la infección por VHC en un 80% a 90% de pacientes con CM esencial y existen datos que sugieren que está directamente relacionado en la patogénesis de la CM, como se describirá más adelante (7).

La incidencia actual de la crioglobulinemia es difícil de estimar, ya que es necesario separar la detección de crioglobulinas del laboratorio de la crioglobulinemia sintomática (1) (Tabla 3). Ningún marcador de laboratorio (criocrito, complejos inmunes circulantes, componentes de las proteínas del complemento) se correlaciona estrictamente con la actividad de la enfermedad, aunque en pacientes sintomáticos la disminución en la actividad FR o criocrito es a menudo un buen indicador del éxito del tratamiento. El principal daño causado por las crioglobulinas es debido al depósito de complejos inmunes, que resulta en vasculitis, nefritis u oclusión. El rol de los CI y el depósito de los mismos se han corroborado por la detección de componentes de estos complejos en la biopsia, manifestaciones clínicas de la enfermedad, análisis de los crioprecipitados y la disminución de los primeros componentes del complemento en muestras de suero (1, 2, 5, 6) (Tabla 4).

**Tabla 3. CRIOGLOBULINEMIA SINTOMÁTICA: DIAGNOSTICO**

1. Criocrito > 1% medido por lo menos 2 veces en un intervalo de 6 meses
2. 2 de los siguientes: púrpura, debilidad, artralgias, C4 < 8 mg/dl
3. FR+ (monoclonal o policlonal)
4. Secundaria: si está asociada a ETC, ECH o ELP
5. Esencial si no está asociada
6. Evaluar la extensión de la vasculitis, alteración renal, hepática y neuropatía periférica  
Identificación y búsqueda en médula ósea de nódulos microlinfomatosos símil.

**ETC:** Enfermedad del tejido conectivo, **ECH:** Enfermedad crónica hepática, **ELP:** Enfermedad linfoproliferativa

**Tabla 4. CARACTERISTICAS PATOLOGICAS**

Vasculitis sistémica de vasos pequeños y medianos secundaria al depósito de CI

Compromiso cutáneo → Vasculitis leucocitoclástica

Expansión clonal de LB → Alt. patológica responsable de la producción de CI ® Depósito de CI → Daño tisular

Alt. *Clearance* → Altos niveles de CIC

Hipocomplementaria.

CI: complejos inmunes, LB: linfocitos B

La frecuencia de crioglobulinas detectables en la población normal es de aproximadamente 51%, principalmente del tipo III en un valor de menos de 80 µg/mL. Se detecta en un 45% en pacientes con cirrosis, en pacientes con endocarditis bacteriana subaguda, en un 90%, en pacientes con artritis reumatoide, en un 47%, 10% en pacientes con mieloma IgG y 19% en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (1, 4, 13).

Se ha demostrado que entre un 42% y un 98% de pacientes con CM están infectados con VHC, mientras que entre un 13% a un 54% de los portadores del VHC se les ha detectado CM en el laboratorio y en la mayoría (67% a un 91%) son crioglobulinas tipo III, y de éstos el 27% tienen crioglobulinemia sintomática (1, 13).

### VHC y crioglobulinemia

Durante años, alrededor de un 71% de los casos de las CM no se asociaron a ninguna enfermedad, por eso se acuñó el término *esenciales*. Poco después de la identificación, en 1989, del VHC se demostró que entre un 30% y un 54% de los pacientes con CM esencial poseían anticuerpos anti-VHC. Con la introducción de los ELISA-2 y los RIBA se ha encontrado que esta asociación asciende hasta un 70% a 100% en las diferentes poblaciones. Se ha objetivado que el RNA viral se encuentra en mayor proporción en el crioprecipitado que en el sobrenadante (5, 7). Por los hallazgos

anteriores y asociado a la detección del VHC por estudios histoquímicos y moleculares en muestras de tejido, se ha sugerido que el VHC tiene un rol directo en la vasculitis mediada por CI en los pacientes con CM. Se ha encontrado además en los crioprecipitados de pacientes con CM e infección por VHC: FR IgM, IgG policlonal anti-VHC y RNA VHC y en un 80% en células mononucleares de sangre periférica, lo que definitivamente confirma la asociación estrecha entre VHC y CM (1).

### Alteraciones inmunológicas en pacientes crónicamente infectados

De los pacientes infectados por VHC, un 70% poseen autoanticuerpos y un 20%-30% tienen manifestaciones clínicas de autoinmunidad (1, 7) (Tabla 5 y Figura 3).

El curso clínico de una infección viral refleja el balance fluctuante entre la capacidad del virus para replicarse, su diseminación y la capacidad del huésped para eliminarlo. La persistencia del virus demuestra su capacidad para escapar de los mecanismos de inmunovigilancia del huésped, a través de la utilización de estrategias creadas por el

virus, incluyendo la disminución de la expresión de algunos genes virales, inhibición en la presentación antigénica y procesamiento antigénico, síntesis de proteínas homólogas a moléculas regulatorias del huésped, mutaciones que inhiben la respuesta viral a citoquinas antivirales o mutaciones que impiden el reconocimiento del virus por anticuerpos neutralizantes o mutaciones que modifican residuos que son críticos para el reconocimiento por parte de las moléculas HLA o el receptor de células T (TCR) (15, 16). Como se mencionó anteriormente, el VHC se caracteriza por su tendencia a producir cronicidad en un gran porcentaje de pacientes, como se ha demostrado en un 70% a 80% de persistencia de infección en pacientes expuestos al virus. Se ha atribuido que el VHC tiene la capacidad de mutar rápidamente y existen simultáneamente cantidades de variantes genéticas distintas relacionadas al virus nativo, pero inmunológicamente diferentes.

La respuesta inmune al VHC es muy compleja. Por las características del virus descritas anteriormente, éste establece una infección persistente a pesar de una respuesta inmune humoral o celular adecuada, dada su alta tasa de mutación, especialmente en la zona hipervariable de las proteínas de envoltura (las reconocidas por los anticuerpos neutralizantes, anticuerpos que reconocen y eliminan al virus).

Estudios preliminares en humanos sugieren que la seroconversión aparece de forma sucesiva a la viremia y al comienzo de la enfermedad hepática. El inicio y el patrón de anticuerpos es altamente variable y la seroconversión no previene la infección crónica o la hepatitis activa; más aún, se ha demostrado que la infección por VHC y la respuesta humoral llevan a la formación de CIC y el depósito de los mismos en el hígado, piel y riñón (6). Estos complejos contienen antígenos del VHC, FR y C3. El rol de los linfocitos T (LT) no ha sido dilucidado. Se han detectado LT citotóxicos (LTC) en el parénquima hepático de pacientes con infección crónica por VHC, al igual que agregados linfocíticos (core de LB, LT CD4+, rodeados de LTC) en el tracto portal de estos pacientes hasta en un 59%. Se ha reportado que la respuesta inmune depende del genotipo de HLA del huésped. Pacientes con HLA DR3 y hepatitis crónica tienen hipergammaglobulinemia y enfermedad hepática más severa y los pacientes con HLA DR4 tienen mayor incidencia de enfermedad autoinmune concurrente. La respuesta inmune crioglobulinémica

**Tabla 5. AUTOANTICUERPOS ENCONTRADOS EN PACIENTES CON INFECCION POR VHC**

ANA → 22%  
 FR → 70%  
 ASMA → 60-70%  
 Hipergammaglobulinemia y HLA DR4  
 ACL → 22%  
 Anti-LKM  
 Antitiroideos  
 ANCA  
 33% de pacientes tratados con  $INF\alpha$  ↑  
 producción de autoAc's

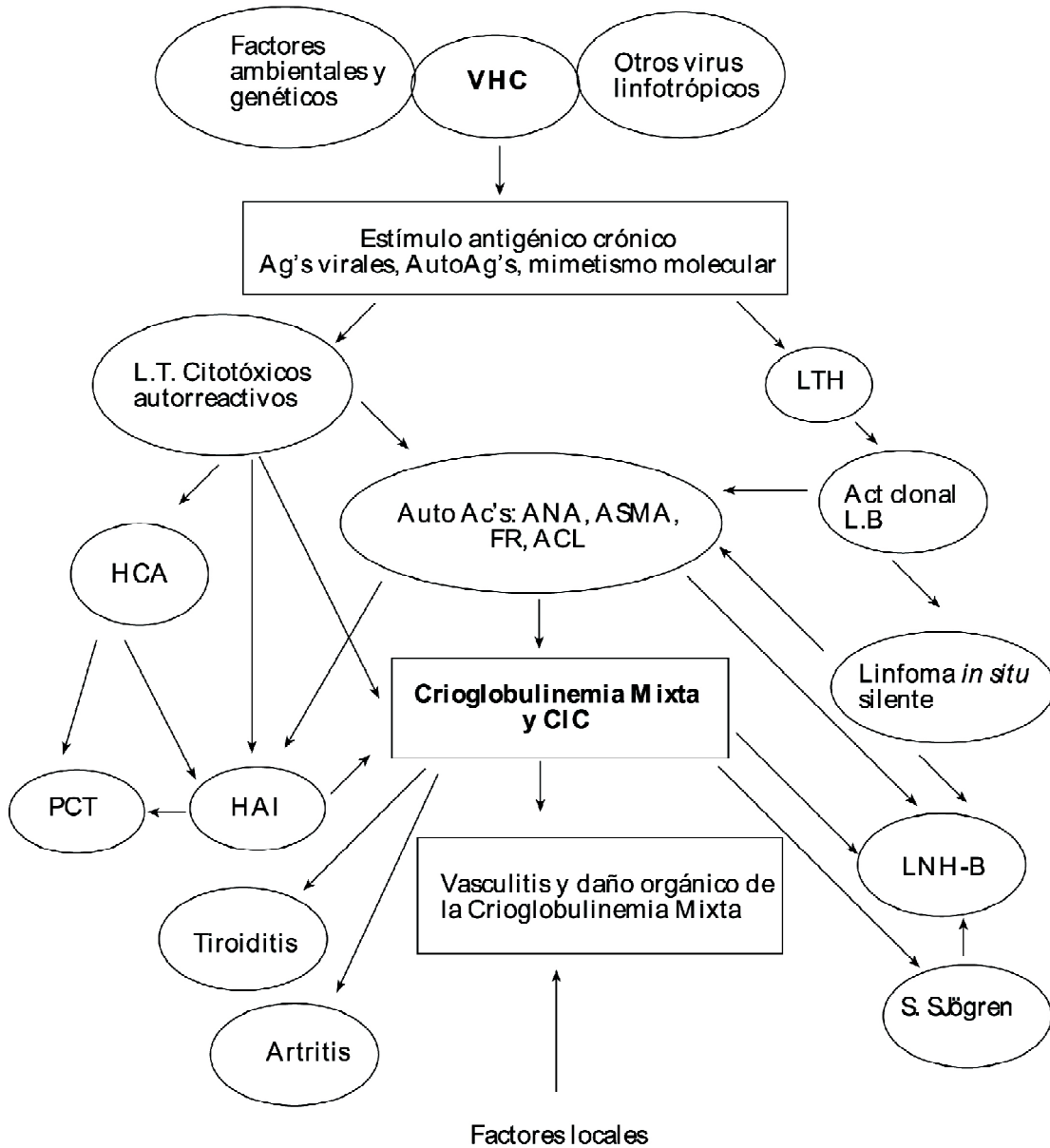
**ANA:** Anticuerpos antinucleares, **FR:** Factor reumatoideo

**ASMA:** Anticuerpos antimúsculo liso, **ACL:** Anticuerpos anticardiolipinas

**ANCA:** Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

**INF:** Interferón, **Anti-LKM:** Anticuerpos anti-liver kidney microsomal

### Alteraciones inmunológicas en pacientes con VHC



**VHC:** virus de hepatitis C, **ANA:** anticuerpos antinucleares, **ASMA:** anticuerpos antimúsculo liso, **FR:** factor reumatoide, **ACL:** anticuerpos anticardiolipinas, **HCA:** hepatitis crónica autoinmune, **PCT:** púrpura cutánea tarda, **HAI:** hepatitis autoinmune, **LNH-B:** linfoma no Hodgkin B.

Figura 3.

a la infección por VHC puede manifestarse de varias formas: compromiso cutáneo, incluyendo urticaria, livedo reticularis, y púrpura palpable; vasculitis leucocitoclástica; glomerulonefritis membranoproliferativa y mononeuritis múltiple (1, 4, 6, 7, 16) (Figura 4).

### Síndrome de crioglobulinemia mixta y VHC: puente entre autoinmunidad e infección

Es bien sabido que el VHC es tanto linfotrópico como hematotrópico. En pacientes con o sin CM se ha observado que los LB intrahepáticos se expanden de forma monoclonal y oligoclonal en casi un 50% de los especímenes estudiados (1). A su vez, en estos pacientes se han encontrado altos niveles de FR (4); usando la técnica de RT-RCP (reacción en cadena de polimerasa de transcripción reversa), en la cual se amplifica el mRNA de la región CDR3/FW4 de la cadena pesada de la IgM,

se han detectado rearrreglos génicos clonales en todos los pacientes con CM II y en un 24% de pacientes infectados por VHC sin CM. Se han detectado secuencias del VHC en el suero, en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con CM que desarrollan linfoma y es de interés la observación de una alta tasa de infección por VHC en pacientes con linfoma no Hodgkin. Además, el 16% de los pacientes con gammopatías monoclonales (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, gammopatía monoclonal de significancia indeterminada) son positivos para VHC (1, 5, 6, 7, 11, 12, 13).

Todo lo anterior ha mostrado una clave para el mejor entendimiento de los mecanismos patogénicos involucrados en las manifestaciones inmunológicas asociadas al VHC. La infección de los linfocitos por el VHC lleva a una proliferación monoclonal o policlonal de los LB y ésta, a su vez, es la responsable de la producción de autoanticuerpos, incluyendo FR y CIC.

El VHC es un virus RNA de una hebra sin DNA intermediario en su ciclo replicativo, lo que quiere decir que no necesita incorporarse al

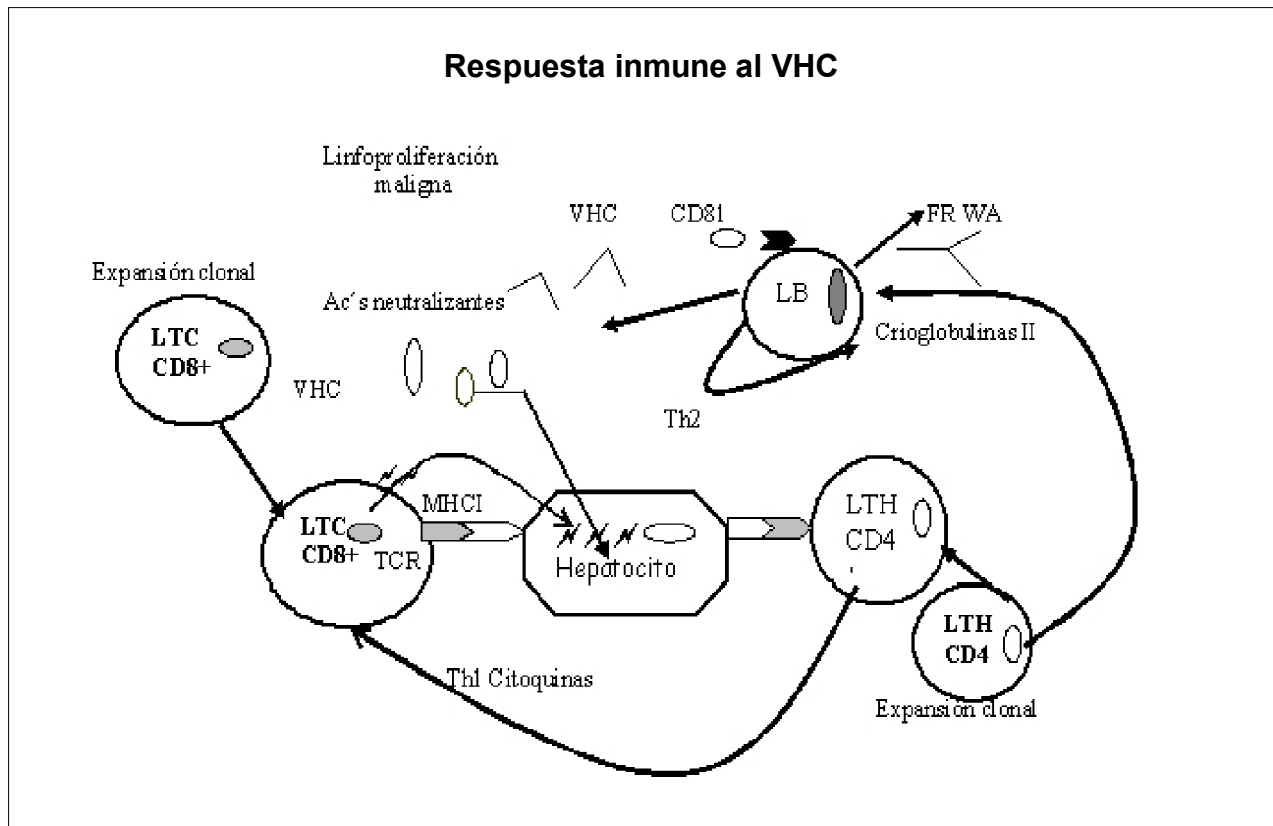


Figura 4.



genoma del huésped; así, la proliferación de LB en pacientes positivos para VHC y las manifestaciones autoinmunes podrían ser el producto de la interacción del VHC y otros efectores biológicos. Por otra parte, algunos antígenos virales y autoantígenos inducidos por VHC podrían representar un estímulo crónico para el sistema inmune. Mecanismos de mimetismo molecular también estarían involucrados, como es la presencia de anticuerpos anti-GOR en pacientes seropositivos para VHC; éstos son autoanticuerpos de reacción cruzada específicos tanto para el core de VHC y para antígenos nucleares del huésped (GOR); sin embargo, el rol patogénico de estos autoanticuerpos no ha sido demostrado (6, 7).

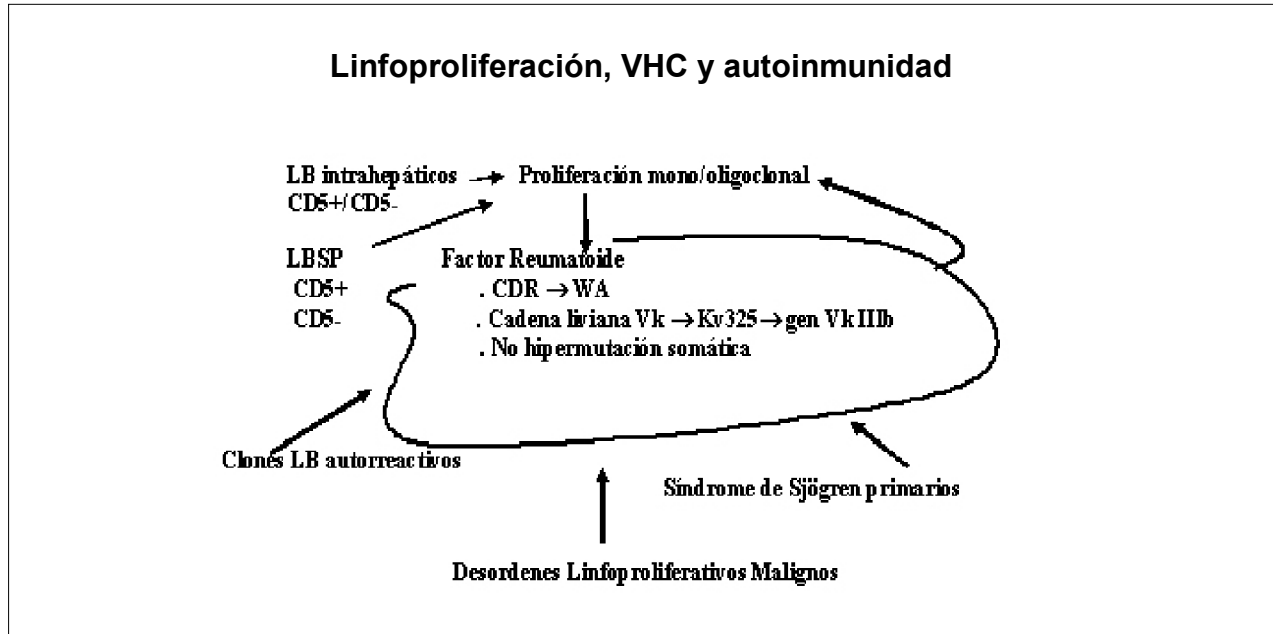
La linfoproliferación relacionada al VHC varía desde una expansión benigna de LB a un linfoma maligno; es un proceso de varias etapas en donde múltiples aberraciones genéticas son necesarias (1). En un número significativo de pacientes con CM y portadores del VHC se ha encontrado una recombinación de *bcl-2*. Este protooncogén es capaz de inhibir la apoptosis, llevando a un estado de supervivencia extendida de la célula. La aberración de *bcl-2* explicaría la expansión de los LB y los fenómenos autoinmunes observados en los pacientes infectados por VHC.

Se ha identificado que la proteína de envoltura E2 del VHC es capaz de unirse a CD81, molécula expresada en los hepatocitos y en los LB y al receptor de LDL; es así como en un 100% de células de médula ósea y en un 80% de células de sangre periférica de pacientes con CM se ha encontrado RNA-VHC (1, 18).

La relación existente entre infección y alteraciones del sistema inmune, que lleva a enfermedades reumatológicas y del sistema inmune, así como la relación entre enfermedades linfoproliferativas y fenómenos autoinmunes, es bien conocida. En pacientes con neoplasias B (gammopatías monoclonales, leucemia linfocítica crónica y linfomas no Hodgkin de bajo grado) se han encontrado FR monoclonales (IgMk); éstos, al igual que los autoanticuerpos naturales, comparten una región determinante de complementariedad (CDR) llamada WA y expresan una cadena liviana V<sub>k</sub> derivada de un gen germinal, el Kv325 (V<sub>k</sub>III). En 1970, Kunkel demostró que aproximadamente el 60% de los pacientes con CM I y II tenían reactividad con el idiotipo de reacción cruzada WA y un 20% tenían reactividad con PO, otro idiotipo de reacción cruzada. La importancia de este he-

cho es que estos FR no realizan hipermutación somática, sugiriendo que la producción de estos FR puede ser en parte consecuencia de una proliferación de LB autorreactivos independiente de antígeno (1, 5, 7, 8, 14, 19, 20). Otro hecho de importancia es que este idiotipo FR WA no ocurre en el FR policlonal de los pacientes con artritis reumatoide o lupus, pero sí en pacientes con S. Sjögren y en ciertos pacientes con linfoma (21). Agnello (8) exhibe la hipótesis que el VHC, ya sea directa o indirectamente, estimula la producción de FR WA por LB CD5+ y este FR no reacciona con componentes estructurales del VHC. De acuerdo a esta hipótesis, estos FR monoclonales pueden ser autoanticuerpos naturales dirigidos contra de VHC o VHC unido a lipoproteínas más que FR verdaderos producidos en respuesta a IgG. Los LB CD5+ responden a antígenos T-independientes y producen anticuerpos IgM de baja afinidad; a diferencia en los pacientes con CM, los LB productores de FR IgM son CD5- en sangre periférica, mientras que en el hígado son CD5+. No se ha demostrado que ésta sea una propiedad intrínseca de estos linfocitos productores de FR IgM WA, que los predispone de una expansión clonal normal a una neoplasia de bajo grado, pero hay dos observaciones que fundamentan este hecho: 1) el aumento en la incidencia de linfoma en pacientes con CM y 2) la capacidad *in vitro* de las células de pacientes con leucemia linfocítica crónica de producir FR WA (1, 5, 7, 8, 14, 19, 20).

Finalmente, podemos concluir que la CM es una condición especial en donde se encuentran "coexistiendo" una infección crónica por VHC con una variedad de fenómenos autoinmunes como: CIC, autoanticuerpos, FR WA, expansión clonal de LB y linfoproliferativos: infiltrado linfoplasmocitario en médula ósea y traslocación del protooncogén *bcl-2*, en donde el VHC desencadenaría una serie de alteraciones inmunológicas, que se convierten en autopropagadoras, y por otro lado, la CM representaría un desorden linfoproliferativo benigno en donde las CM tipo III pueden evolucionar a una enfermedad linfoproliferativa con componente monoclonal IgM y la CM II como condición preneoplásica caracterizada por una linfoproliferación silente, en la cual algunos individuos podrían desarrollar un linfoma no Hodgkin, usualmente después de una larga evolución de la enfermedad. Uniendo todos estos hallazgos se sugiere que un linfoma no Hodgkin de bajo grado *in situ* es la alteración de base en la CM (Figura 5).



**Figura 5.**

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dispenzieri A y Gorevic P. Cryoglobulinemia. Hematology/oncology. Clin North Am 1999; 13(6):1315-1349.
2. Agnello V. Mixed cryoglobulinemia after hepatitis C virus: more and less ambiguity. Ann Rheum Dis 1998; 57:701-702.
3. 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.
4. Trendelenburg M y Schifferli JA. Cryoglobulins are not essential. Ann Rheum Dis 1998; 57:728-730.
5. Ferri C y Zignego L. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. Curr Opin Rheum 2000; 12:53-60.
6. Mc Murray R y Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. Semin Arthritis and Rheumatism 1997; 26(4):689-701.
7. Calabrese L. Hepatitis C infection: The hidden epidemic-rheumatologic complications. American College of Rheumatology. 64<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, Philadelphia, 2000
8. Agnello V, Abel G, Zhang Q. Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. Arthr Rheum 1993; 36(10):1341-1349.
9. Bernstein D. Diagnosis and management of hepatitis C. Gastroenterology Clinical Management Modules. Continual Medical Education ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)) 2001.
10. Neira O. Infección por virus de hepatitis C, un nuevo simulador en reumatología. Reumatología 1998; 14(4):144-146.
11. Gumber S y Chopra S. Hepatitis C: A multifaced disease. Ann Intern Med 1995; 123:615-620.
12. Liang J, Rehermann B, Seeff L, Hoofnagle J. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med 2000; 132(4):296-305.
13. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P et al. Medicine 2000; 79(1):47-56.
14. Cuchacovich R. Crioglobulinas y crioglobulinemia mixta esencial. Reumatología 1995; 11(4):136-144.
15. Sansonno D, Lotesoriere C, Cornacchiulo V et al. Hepatitis C virus infection involves CD34+ hematopoietic progenitor cells in hepatitis C virus chronic carriers. Blood 1998; 92(9): 3328-3337.
16. Lee Y, Dae J, Eun Yeon J et al. Cryoglobulinemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection. Ann Rheum Dis 1998; 57:728-731.
17. Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, Ricci P et al. Haplotype HLA B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. Blood 1998; 91(6):2062-2066.
18. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. Science 1998; 282:938-941.
19. Sutton B, Corper A, Bonagura V, Taussig M. The structure and origin of rheumatoid factors. Immunology Today 2000; 21(4):177-182.
20. Gorevic P y Frangione B. Mixed cryoglobulinemia cross-reactive idiotypes: Implications for the relationship of MC to rheumatic and lymphoproliferative diseases. Semin Hematol 1991; 28(2):79-94.
21. Tzioufas A, Boumba D, Skopouli F, Moutsopoulos H. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren Syndrome. Arth Rheum 1996; 39(5):767-772.