

# Crioglobulinemia mixta esencial. Afectación renal en una serie de 21 pacientes

M. Vallés, J. Madrenas, J. Fort, J. L. Tovar, F. García Bragado \*, F. Vilardell \* y L. Piera

Servicio de Nefrología. \* Servicio de Medicina Interna. Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona.

## RESUMEN

Se presenta una serie de 21 pacientes afectados de crioglobulinemia mixta esencial, de los que 11 presentan afectación renal. Se comparan diversos parámetros clínicos y biológicos entre los pacientes con o sin afectación renal, apreciándose únicamente un mayor descenso del complemento sérico, especialmente de su fracción C<sub>4</sub>, y aumento de la VSG en los pacientes con afectación renal. Clínicamente, la nefropatía se manifestó como síndrome nefrítico o nefrótico tanto al inicio como a lo largo de la enfermedad. Histológicamente se presentaron todos los casos como una glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I, con depósitos de IgG e IgM. El tratamiento con corticoides y ciclofosfamida consiguió mejorar la evolución de la nefropatía en siete de ellos. Se discute el valor del tratamiento inmunosupresor y la plasmaféresis. Cuatro pacientes fallecieron con grados variables de insuficiencia renal.

Palabras clave: **Crioglobulinemia mixta esencial. Glomerulonefritis membranoproliferativa. Síndrome nefrítico. Inmunosupresores. Plasmaféresis.**

## ESSENTIAL MIXED CRYOGLOBULINEMIA. RENAL DISEASE IN A SERIES OF 21 PATIENTS

### SUMMARY

We report a series of 21 patients with a diagnosis of essential mixed cryoglobulinemia of which 11 cases showed renal impairment. Both groups were compared from the point of view of their clinical and biological parameters been the main difference found a lower serie level of C<sub>4</sub> complement fraction in those with renal affectation. The histological pattern of all the biopsied kidneys was a membranoproliferative glomerulonephritis. Treatment with corticoids and cyclophosphamide improved renal impairment in seven of these cases. The value of immunosupressive therapy and plasmapheresis is discussed.

Key words: **Essential mixed cryoglobulinemia. Membranoproliferative glomerulonephritis. Nephritic syndrome. Immunosupresors. Plasmapheresis.**

Recibido: 1-XII-87.

En versión definitiva: 4-IV-88.

Aceptado: 9-V-88.

Correspondencia: Dr. M. Vallés Prats.

Servicio de Nefrología.

Hospital General Vall d'Hebrón.

Paseo del Valle Hebrón, s/n.

08035 Barcelona.

### Introducción

La crioglobulinemia mixta esencial (CME) es una enfermedad infrecuente, descrita por Meltzer y Franklin en 1966<sup>1</sup>, caracterizada por la presencia de debilidad, artralgias y púrpura junto a la presencia de crioglobulina mixta tipo II o III, generalmente IgM-

IgG. El 50 % de los pacientes presentan afectación renal, manifestada histológicamente como una glomerulonefritis membranoproliferativa, con diversos grados de lesión intersticial y vascular y hallazgos inmunofluorescentes y estructurales muy sugerentes. Su curso clínico es muy variable y se caracteriza por remisiones y exacerbaciones que pueden conducir, en último término, hacia la insuficiencia renal, lo que puede conferir a la enfermedad un pronóstico muy sombrío<sup>2-6</sup>.

Analizamos en el presente trabajo las características clínicas, biológicas, anatomopatológicas, el tratamiento y la evolución de 11 pacientes con afectación renal, de un total de 21 afectos de crioglobulinemia mixta esencial, estudiados prospectivamente, comparándolos con el resto respecto a los hallazgos clínicos y biológicos en su globalidad.

### Material y métodos

Desde enero de 1972 a diciembre de 1986 se han estudiado en nuestro hospital un total de 21 pacientes afectos de CME en base a un cuadro clínico de púrpura recurrente y artralgias y la presencia de una crioglobulina mixta, habiendo excluido cualquier otra enfermedad autoinmune, infecciosa o neoplásica. De ellos, 11 presentaban afectación renal, definida por la presencia de proteinuria, hematuria y/o insuficiencia renal, y fueron incluidos en el grupo I (los otros 10 formaron el grupo II). Se practicó estudio histológico renal a 10 de ellos.

La detección y caracterización de las crioglobulinas se realizó por un método descrito previamente<sup>7</sup>. Las fracciones C3, C4 y C3PA del sistema del complemento se dosificaron por inmunodifusión radial simple, utilizando placas comerciales (Behringwerke). Se estudiaron los marcadores del virus de la hepatitis B en el suero por radioinmunoanálisis, utilizando equipos comerciales (Laboratorios Abbot). Las inmunoglobulinas se dosificaron en 15 casos por inmunodifusión radial simple o nefelometría.

Las biopsias renales fueron procesadas para estudio con microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica según métodos anteriormente descritos<sup>8</sup>.

El recambio plasmático se realizó por plasmafiltración, utilizando «plasmaflo Hi 05», un acceso convencional vena-vena y una pauta de sesiones diarias durante tres días, a días alternos durante dos semanas y dos sesiones semanales hasta completar cuatro semanas de tratamiento. El volumen intercambiado por sesión fue de unos tres litros, utilizando PPF como líquido de reposición.

Definimos mejoría como el descenso de la cifra de creatinina, proteinuria y hematuria y remisión a la normalización de la función renal con desaparición

de la proteinuria y hematuria. Definimos como síndrome nefrótico a la presencia de proteinuria > 3,5 g/dl., proteínas totales < 6 g/dl. y albúmina plasmática < 3 g/dl.; síndrome nefrítico al empeoramiento rápido de la función renal con hematuria, hipertensión arterial a la detección de cifras de presión arterial diastólica superiores a 95 mmHg. en más de tres ocasiones e insuficiencia renal al mantenimiento de cifras de creatinina plasmática superiores a 1,5 mg/ml. Para la comparación de variables se ha utilizado la prueba del chi cuadrado con la corrección de Yates para muestras menores de cinco.

### Resultados

De los 21 pacientes, 12 (57 %) eran varones y nueve (43 %) mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico era de 54,5 años (rango, treinta-setenta años). El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 5,7 años (rango, seis meses-quince años), y el tiempo medio de seguimiento, de 4,1 años.

De los 21 pacientes, 11 (52,3 %) presentaron nefropatía. De ellos, ocho eran varones y tres mujeres, con una edad media de  $53,7 \pm 9,3$  años en el momento del diagnóstico. Siguiendo la clasificación de Brouet<sup>9</sup>, diez pacientes tenían una crioglobulinemia tipo II, todas ellas IgM-IgG, y tan sólo uno presentaba una crioglobulinemia tipo III, IgM-IgG. No existían diferencias significativas entre los pacientes afectos de CME con (grupo I) o sin (grupo II) nefropatía en cuanto al sexo, edad en el momento del diagnóstico o tipo de crioglobulinas (tabla I).

Tabla I

	Grupo I	Grupo II	P
Pacientes	11	10	—
Sexo	8 V/3 H	4 V/6 H	NS
Tipo de crioglobulina	II-10 III-1	II-6 III-4	NS
Edad diagnóstico	54,5 ± 9,6	53,8 ± 10,7	NS

Grupo I: Con afectación renal. Grupo II: Sin afectación renal.

Entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad destacan la púrpura en el 100 % de los casos y los síntomas constitucionales (astenia, anorexia, pérdida de peso, febrícula), así como la afectación hepática, sin que existan diferencias significativas entre la afectación visceral individual o en el número de vísceras afectadas por paciente entre ambos grupos (tabla II).

Las alteraciones analíticas más comúnmente observadas fueron la elevación de la VSG, la hipocomple-

**Tabla II.** Afectación clínica

	I (11)	II (10)	P
Síntomas constitucionales	9	2	NS
Púrpura	11	10	NS
Artralgias	5	6	NS
Fenómeno de Raynaud	1	4	NS
Afectación hepática	8	3	NS
Afectación gastrointestinal	3	1	NS
Afectación neurológica	3	4	NS
Afectación cardíaca	2	0	NS
Afectación pulmonar	2	0	NS
Afectación ocular y ORL	2	0	NS
Organos afectados/paciente	4,2 ± 1,25	2,9 ± 1,4	NS

mentemia, con especial disminución de la fracción C4; la presencia de actividad factor reumatoide y la anemia. Al comparar los hallazgos de laboratorio de ambos grupos de pacientes se observaron diferencias significativas en la elevación de la VSG y mayor descenso de la fracción C4 del complemento en los pacientes con afectación renal (tabla III).

La nefropatía se descubrió al inicio de la enfermedad en cinco pacientes, y en los seis restantes apareció posteriormente, con un intervalo medio de tiempo entre el inicio de la enfermedad y el desarrollo de la nefropatía de 4,5 años (rango, dos-once años). La forma de presentación de la misma fue como síndrome nefrítico en cuatro casos, apareciendo a lo largo

**Tabla III.** Datos de laboratorio

	I (n = 11)	II (n = 10)	P
VSG (mm/1.ª h.)	80,6 ± 31,2	54,6 ± 32,3	0,0419 (*)
Criocrito	8,5 ± 5	4,5 ± 2,3	NS
C <sub>3</sub>	61,7 ± 28,1	89,6 ± 30,4	NS
C <sub>4</sub>	6,2 ± 5,3	14,8 ± 9	0,022 (*)
C <sub>3</sub> PA	27,2 ± 15,6	34,7 ± 14,1	NS
Factor reumatoide +	9/11	9/10	NS
HBAg +	3/11	1/10	NS
AgHBs +	4/11	4/10	NS
Leucocitosis	4/11	1/10	NS
Anemia	7/11	3/10	NS
Hipergammaglobulinemia	2/11	2/10	NS

(Valores normales: C<sub>3</sub>, 55-120; C<sub>4</sub>, 20-40; C<sub>3</sub>PA, 11-40)

del seguimiento en ocho pacientes; síndrome nefrítico con hematuria en cuatro casos y proteinuria y/o microhematuria en tres casos, constatándose la presencia de insuficiencia renal en dos pacientes e HTA en siete pacientes, uno de ellos previamente a la enfermedad, tres al inicio de la misma, dos al inicio de la nefropatía y dos durante o tras la instauración de la nefropatía. En tres de ellos se normalizó con posterioridad.

A 10 pacientes se les practicó estudio histológico renal (tabla IV). La microscopía óptica mostró en todos ellos la existencia de proliferación mesangial difusa con aumento de la matriz mesangial y engrosamiento de las asas capilares con dobles contornos y

**Tabla IV.** Histología renal

	Patrón histológico	Esclerosis focal	Semilunas	Dobles contornos	Depósitos	Trombos intracapilares	Colapso isquémico	Fibrosis intersticial	Edema intersticial	Infiltrado por células redondas	Infiltrado granulocítico	Necrosis tubular aguda	Vasculitis intrarrenal	Inmunofluorescencia renal
1	GNM	-	-	+	SEn Ms	+	-	-	-	-	-	-	-	IgG + IgM + C <sub>1</sub> +/-
2	GNMP	< 50%	30%	+	SEn Ms	+	+	+	+	+	+	+	-	IgG + IgM +
3	GNMP	60%	-	+	SEn Ms	+	+	-	-	-	-	-	-	IgG + IgM + K + L +
4	GNMP	70%	-	-	SEn	-	-	+	+	+	-	-	-	-
5	GNMP	40%	-	+	SEn	+	+	-	-	+	-	-	-	IgG + C <sub>3</sub> + IgM +
6	GNMP	30%	-	+	SEn	+	+	-	-	+	-	-	-	IgG + IgM + C <sub>1</sub> + C <sub>3</sub> + K + L +
7	GNMP	-	-	+	SEn	+	-	+	-	-	-	-	-	IgG + IgM +
8	GNMP	-	5%	+	SEn	+	-	+/-	-	-	-	-	-	IgG + IgM +
9	GNMP	-	-	+	SEn Ms	+	-	+	+	+	-	+	-	IgG + IgM + C <sub>1</sub> + C <sub>3</sub> +
10	GNMP	-	-	+	SEn	-	-	-	-	+	-	-	-	IgG + C <sub>3</sub> +

GNMP = Glomerulonefritis membranoproliferativa. SEn = Subendoteliales.

Tabla V. Tratamiento y evolución de la nefropatía

Paciente	Brote	Tratamiento	Respuesta	Seguimiento	Situación final	
					F. renal	Muerte
1. FN	1	Co/Ci	M	2,2 años	Cr <sub>p</sub> 2,2 mg. Hm, Pr.	†
	2	Co/Ci/PG	M			
	3	Cl	M			
	4	Co/Ci/PF	M			
	5	—	+			
2. AR	1	Co/Ci	M	3 años	Cr <sub>p</sub> 1,1 mg.	Hm, Pr.
3. JP	1	Co/Ci/PF	R			
4. AP	2	Co/Ci	M	6 años	Remisión	
	3	Co/Ci	R			
	1	Co/Ci	M			
5. JG	1	Co/Ci	No resp.	3 1/2 años	Cr <sub>p</sub> 1 mg.	Hm
6. AP	1	Co/Ci	No resp.	8 años	IRC, HD.	
7. JT	1	Co/Ci/PF	No resp.	2 años	Cr <sub>p</sub> 1,2 mg.	Hm, Pr.
8. HM	1	—	—	1/2 año	Cr <sub>p</sub> 12 mg.	†
	2	Co/Ci/PF	No resp.			
9. CM	1	Co/Ci	R	5 años	Cr <sub>p</sub> 1,9 mg.	†
	2	Co/Ci	R			
	3	Co	M			
10. TL	1	Co/Ci	R	11 años	Cr <sub>p</sub> 6 mg.	†
11. JL	1	Co/Ci	M	8 años	Remisión	
	2	Ci	M			

Co: Corticoides, Ci: Ciclofosfamida, PF: Plasmaféresis, Cl: Clorambucil, IRC: Insuficiencia renal crónica, HD: Hemodiálisis, M: Mejoría, R: Remisión, † Exitus.

depósitos subendoteliales, ofreciendo el aspecto de una glomerulonefritis membranoproliferativa. En cinco de ellos observamos grados variables de esclerosis focal que afectaba del 30 al 70 % de los glomérulos, y en la mayoría trombos intracapilares con grados variables de infiltrado intersticial por células mononucleadas. En dos pacientes observamos imágenes de necrosis tubular focal. No observamos imágenes de vasculitis intrarrenal ni imágenes de glomerulitis necrotizante; tan sólo observamos lesiones hialinas en algunas arteriolas yuxtaglomerulares. Los hallazgos de la inmunofluorescencia confirmaron en todos los casos estudiados la presencia de depósitos granulares capilares de IgM e IgG. Tan sólo se practicó estudio con microscopía electrónica en tres casos, confirmando la existencia de hiperplasia de células mesangiales, incremento de la matriz mesangial con interposición capilar, reafirmando la presencia de depósitos subendoteliales, sin otros hallazgos de interés.

El tratamiento y la evolución de la nefropatía, así como su situación final, se resumen en la tabla V. Los 11 pacientes con afectación renal, que representan 18 brotes de la enfermedad renal, recibieron corticoides (prednisona o 6-metil-prednisolona) 1 mg/kg/día a dosis decrecientes y ciclofosfamida 2 mg/kg/día en períodos de dos meses a tres años; en dos casos se cambió a clorambucil.

En siete de ellos se apreció mejoría, consiguiéndose en tres de ellos remisión total de la nefropatía en

algún momento de la evolución. La mejoría de la nefropatía acompañó en todos los casos al descenso del criocrito y a la desaparición de las manifestaciones cutáneas. En los restantes cuatro pacientes no se observó mejoría alguna en la función renal, con estabilización o empeoramiento del cuadro.

La plasmaféresis se añadió al tratamiento de los brotes de evolución aparentemente más grave. En dos casos, junto al tratamiento corticoideo e inmunosupresor se consiguió controlar la nefropatía; otro no respondió, falleciendo en pocas semanas, y en el cuarto hubo de suspenderse, tras la primera sesión, ante la aparición de un cuadro séptico de origen urinario.

Como efectos secundarios del tratamiento destacamos en tres casos la aparición de una diabetes esteroidea y dos leucopenias severas, que se controlaron con la supresión y/o disminución de la dosis de ciclofosfamida.

Durante la evolución, cuatro pacientes del grupo I fallecieron, uno por hemorragia pulmonar y otros tres por infecciones intercurrentes, y todos ellos tenían grados variables de insuficiencia renal en el momento del fallecimiento. A pesar de que en el global de la mortalidad cuatro pacientes pertenecen al grupo I y tan sólo uno al grupo II, no hay diferencias estadísticamente valorables. De los siete pacientes restantes, tan sólo uno está en situación de insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis perió-

dicas a los ocho años del inicio de la nefropatía, sin manifestaciones sistémicas desde entonces, y los seis restantes mantienen una función renal, con grados diversos de proteinuria y hematuria en cuatro y remisión total en los dos restantes.

## Discusión

En la última década, especialmente tras los trabajos de Meltzer<sup>1</sup> y Brouet<sup>9</sup>, ha ido creciendo el interés por el papel jugado por las crioglobulinas en la patogenia de diversas enfermedades. De ellas sobresale la CME, en la que, como en la mayor parte de enfermedades de sistema, el riñón es uno de los principales órganos afectados, comportando una importante morbilidad y mortalidad.

En el 20 al 50 % de los pacientes con crioglobulinemias mixtas, excluidas las que acompañan a una enfermedad renal primaria o secundaria, se evidencian signos de afectación renal<sup>1, 9-11</sup>. De ellos, tan sólo el 40 % la presentan al inicio de la enfermedad<sup>9</sup>, a menudo en forma de proteinuria y/o hematuria<sup>3</sup>, pero pueden hacerlo en forma de síndrome nefrítico agudo, síndrome nefrótico o fracaso renal agudo oligúrico, con o sin síndrome nefrótico acompañante<sup>1, 3, 9</sup>. Habitualmente la aparición de la nefropatía se acompaña de exacerbación de la púrpura y suele estar precedida por una historia de púrpura recurrente y artralgias de varios meses o años de duración. Así sucedió en seis de nuestros 11 pacientes, con un promedio de 4,5 años y un rango de hasta once años entre el inicio de la enfermedad y la aparición de la nefropatía clínica. Cabe destacar la elevada incidencia del síndrome nefrítico, tanto al inicio como a lo largo de la enfermedad (73 %), como un signo importante de la afectación renal de esta enfermedad. No hemos encontrado en nuestra reducida serie ningún episodio de fracaso renal agudo oligúrico. Otro aspecto clínico a destacar es la elevada prevalencia de HTA, en ocasiones severa y de difícil control, citada en la literatura<sup>3</sup>. En nuestra serie, el 64 % de pacientes presentaron HTA. Teniendo en cuenta que en cuatro de ellos estaba relacionada con la aparición de la nefropatía, en uno de ellos era previa a la enfermedad y que posteriormente desapareció en tres de ellos, se hace difícil evaluar la frecuencia de la HTA en nuestra serie, que se acercaría finalmente a la de la población normal. En ningún caso fue difícil de controlar.

Tuvimos interés en conocer si la existencia de nefropatía implicaba una mayor severidad de la enfermedad revisando la afectación sistemática en ambos grupos. Sin embargo, basándonos en este parámetro, no encontramos ninguna diferencia estadística valorable.

Los parámetros de laboratorio característicos de la

enfermedad son una VSG elevada, anemia, presencia de crioglobulinas mixtas en el suero y el precipitado (habitualmente del tipo II), actividad reumatoide e hipocomplementemia, fundamentalmente C<sub>4</sub><sup>3, 9, 11, 12</sup>, con C<sub>3</sub> a menudo normal y C<sub>5</sub> y C<sub>9</sub> elevados. Así sucedió en nuestra serie, destacando de forma significativa una VSG más elevada y un mayor descenso de la fracción C<sub>4</sub> del complemento en los pacientes con nefropatía sobre los demás.

La proliferación mesangial y endotelial difusa es el signo anatomopatológico más constante en la biopsia renal de estos pacientes, junto a infiltrados, por células redondas y neutrófilos, bastante acentuados<sup>3, 9</sup>, lo que pudimos observar en todos nuestros pacientes. Otro dato de interés es la presencia de trombos capilares, eosinófilos, en algunos glomérulos, similares a los encontrados en la enfermedad de Waldenström<sup>13</sup>, que hallamos en ocho de los 10 pacientes estudiados. Durante los períodos de menor actividad clínica, la histología se asemeja a la de la glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática tipo I, con acentuación lobular y dobles contornos. La inmunofluorescencia renal demuestra un patrón capilar granular difuso que refleja habitualmente la composición de las crioglobulinas circulantes, tiñéndose intensamente para IgM y con menos intensidad que para IgG y complemento<sup>3, 10, 14, 15</sup>. Nuestros resultados corroboran los ya publicados en la literatura en este sentido. Las biopsias estudiadas con microscopía electrónica confirmaron las imágenes ópticas, pero no mostraron, sin embargo, las estructuras anulares, tubulares o improntas digitales descritas en la enfermedad<sup>15-17</sup>. Cabe destacar la ausencia de imágenes necrotizantes glomerulares o de vasculitis en los vasos renales, lesión que puede encontrarse con frecuencia en otros órganos afectados, como en la piel o en los nervios periféricos. Su hallazgo en el riñón requiere el estudio de piezas quirúrgicas amplias, afectando habitualmente a vasos de pequeño y mediano calibre<sup>3, 9</sup>. La proliferación epitelial, aunque presente en el 20 % de los casos, fue focal y segmentaria, sin comprometer severamente la estructura glomerular y con ella la función renal. Las imágenes de esclerosis focal glomerular observadas en algunas de las biopsias responden probablemente a lesiones residuales de otras tantas lesiones inflamatorias agudas previas.

La demostración de la naturaleza inmune de las crioglobulinas mixtas induce a pensar que la lesión glomerular está en estrecha relación al depósito de inmunocomplejos. La existencia de una lesión glomerular proliferativa, con depósitos de inmunoglobulinas, en muchas ocasiones de la misma naturaleza que las circulantes, y complemento al igual que otras glomerulopatías por inmunocomplejos como el lupus eritematoso diseminado, induce a pensar en ello. El mecanismo íntimo de la lesión glomerular parece

más ligado a la formación local de dichos complejos inmunes por agregación y precipitación de las crioglobulinas con daño tisular directo y por activación de mediadores de la inflamación. Recientes publicaciones hacen hincapié en el papel que probablemente juega la inmunidad celular en la patogenia de la nefropatía a través de la participación de los linfocitos T, especialmente OKT8, y los monocitos<sup>18</sup>.

Muchas de las alternativas terapéuticas en la CME derivan de estudios comparativos empíricos más que de estudios controlados debido a la variable afectación clínica de los diferentes sistemas orgánicos. Por otro lado, muchos pacientes han sido seguidos durante años sin terapéutica específica, interviniendo terapéuticamente cuando aparece una alteración parenquimatosa aguda grave. El tratamiento farmacológico de la enfermedad persigue dos finalidades: suprimir, por un lado, la inflamación de los órganos lesionados, y por el otro, disminuir la producción anormal de células productoras de crioglobulinas. En este sentido ha venido utilizándose prednisona (en dosis de 1 mg/kg/d., y más recientemente en forma de bolus iniciales) junto a un inmunosupresor: ciclofosfamida<sup>19</sup>, clorambucil<sup>20</sup>, melfalan, azatioprina..., y de ellos en especial los dos primeros. Los regímenes utilizados hasta la actualidad han sido diversos, aunque la valoración del éxito terapéutico, juzgado por la remisión clínica y serológica, no ha sido uniforme con ninguno de ellos. Los resultados del tratamiento de nuestra serie con corticoides a corto plazo y ciclofosfamida a más largo plazo demuestran mejoría del cuadro clínico en el 64 % de pacientes y remisión de la nefropatía en tres casos, estrechamente relacionados al descenso del criocrito, con pocos efectos secundarios. Por todo ello creemos que ésta es una posibilidad terapéutica interesante y efectiva que consigue los dos objetivos del tratamiento farmacológico antes expuestos: reducción de la inflamación local y disminución de las crioglobulinas circulantes. Sin embargo, en cuatro casos no hubo respuesta apreciable y en dos brotes hubo que pasar a clorambucil, con buena respuesta posterior, por lo que, sin duda, a pesar de todo, dista de ser una terapéutica ideal en todos los casos.

El tratamiento con plasmaféresis parece claramente indicado en los casos de CME con elevadas concentraciones de crioglobulinas que puedan conducir a hiperviscosidad y oclusión vascular mecánica<sup>9</sup>. Sin embargo, independientemente del tratamiento, la PF utilizada aisladamente durante períodos de dos a cuatro semanas no parece, salvo en alguna publicación más reciente<sup>21</sup>, capaz de inducir una remisión clínica y serológica, por lo que debe considerarse un tratamiento coadyuvante temporal que retire crioglobulinas y mediadores de la inflamación mientras el tratamiento farmacológico, fundamentalmente el inmunosupresor, induce una remisión mantenida<sup>22, 23</sup>.

Nuestra casuística no es significativa por la escasa experiencia adquirida en esta nefropatía, aunque en dos casos, junto con corticoides e inmunosupresores, se consiguió la remisión. Pensamos que es importante seguir llevando a cabo estudios prospectivos randomizados para poder evaluar la relación beneficio-riesgo de esta técnica en el manejo de esta enfermedad.

Siendo tanto los corticoides como los inmunosupresores o la PF terapéuticas tan agresivas para tratar la afectación visceral de esta enfermedad, los pacientes están expuestos a los efectos secundarios y complicaciones propios de dichos fármacos y técnicas. Entre los pacientes con nefropatía encontramos la aparición de diabetes esteroidea y episodios de leucopenia, que pudieron controlarse sin problemas. Tres pacientes fallecieron, sin embargo, por infecciones intercurrentes sin leucopenia severa previa, difícilmente atribuibles a los fármacos utilizados como factores desencadenantes, pero sin duda como factores coadyuvantes. Siendo bueno el pronóstico global de la enfermedad, con supervivencias del 75 % o superiores<sup>3</sup> a los diez años, del 10 al 17 % desarrollaron glomerulonefritis crónicas, que conducen habitualmente a la insuficiencia renal discreta o moderada<sup>9, 11</sup>, aunque en algunos casos se alcanza la insuficiencia renal terminal, como sucedió en uno de nuestros pacientes, ajustándose los demás a los resultados de la literatura antes citados, con un tiempo medio de seguimiento alrededor de los 4,8 años. La mortalidad global fue del 23,8 % (cinco casos), de los cuales cuatro presentaban nefropatía. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, que nos hicieran pensar en un peor pronóstico de la enfermedad cuando se afecta el riñón, aunque parece probable que pueda haberla cuando se amplíe la casuística recogida.

La afectación renal en la CME es, pues, frecuente, con un comportamiento clínico poco peculiar, ligado a la mayor o menor producción de crioglobulinas, unas imágenes histológicas sugerentes y constantes, una respuesta bastante favorable al tratamiento corticoideo e inmunosupresor, asociado en ocasiones a la PF, de la enfermedad de base y una escasa frecuencia de evolución hacia la insuficiencia renal crónica en la serie estudiada.

## Bibliografía

1. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT y Cooper N: Crioglobulinemia: a clinical and laboratory study. II: Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 40:837-856, 1966.
2. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose F y Franklin EC: Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 69:287-308, 1980.

3. Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G, Imbasciati E, Mihatsch MJ, Zollinger HV, Barbiano di Belgiojoso G, Busnach G y Ponticelli C: Renal disease in essential mixed cryoglobulinemia. *Quart J Med* 197;1-30, 1981.
4. Cordonnier D, Viatel P, Renversez JCh et al: Lésions rénales chez 18 malades porteurs de cryoglobulines mixtes IgM-IgG de type II. In: *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*. Ed JP Grünfeld. Flammarion, Paris, 1982, 219-241.
5. Ben-Bassat M, Boner G, Rosenfeld J, Pick AI, Kahana M, Hagaz B y Hochman AB: The clinicopathologic features of cryoglobulinemic nephropathy. *Am J Clin Path* 79:147-156, 1983.
6. Druet P, Leontourier P, Contet D y Mandet C: Cryoglobulinemia in human renal diseases. A study of 76 cases. *Clin Exp Immunol* 15:483-496, 1973.
7. Villar M, García-Bragado F, Joven J, Biosca M, Antolín M, Rodrigo MJ y Schwartz S: Cryoglobulinemia and fibronectin. *Acta Haematol (Basel)* 74:161-163, 1985.
8. Sarmiento S y Carrera M: Glomerulosclerosis global y segmentaria. Revisión y comentarios a propósito de los hallazgos ultraestructurales en dos casos. *Patología V* (15):95-102, 1979.
9. Brouet JC, Clauvel JP, Janon F, Klein M y Seligman M: Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 57:775-788, 1974.
10. Verroust P, Méry JP, Morel-Maroger L, Clauvel JP y Richet G: Glomerular lesions in monoclonal gammopathies and mixed essential cryoglobulinemias IgG-IgM. En Hamburger J, Crosnier J, Maxwell NH (eds). *Advances in Nephrology*, vol. 1. Yearbook Medical Publishers. Chicago, 1971, pp. 161-194.
11. Invernizzi F, Pioltelli P, Cattaneo R, Gavazzeni V, Borzini P, Monti G y Zanussi C: A long-term follow-up study in essential cryoglobulinemia. *Acta Haemat* 61:93-99, 1979.
12. Rodrigo M), García-Bragado F, Vilardell M, Fonollosa V, Gallart M.ª T., Cuxart A y Tornos J: El sistema del complemento en la crioglobulinemia mixta esencial. *Med Clin* 77:146-149, 1981.
13. Morel-Maroger L y Verroust P: Glomerular lesions in dysproteinemias. *Kidn Int* 5:249-252, 1974.
14. Gamble CN y Ruggles SW: The immunopathogenesis of glomerulonephritis associated with mixed cryoglobulinemia. *N Eng J Med* 299:81-83, 1978.
15. Feiner H y Gallo G: Ultrastructure in glomerulonephritis associated with cryoglobulinemia. *Am J Pathol* 88:145-162, 1977.
16. Cordonnier D, Martin H, Gros Lambert P, Micovin G, Chénais F y Stoebner P: Mixed IgG-IgM cryoglobulinemia with glomerulonephritis. A report of six cases and review of the literature. *Am J Med* 59:867-872, 1975.
17. Ogihara T, Saruta T, Saito I, Abe S, Ozawa Y, Kato E y Sakaguchi H: Finger print deposits of the kidney in pure monoclonal IgG kappa cryoglobulinemia. *Clin Nephrol* 12:186-190, 1979.
18. Ferrario F, Bucci A, D'Amico G y Atkins RC: Glomerular leucocytes typing in essential mixed cryoglobulinemia-glomerulonephritis (EMC-GN). Abstracts XXIIIrd Congress of the EDTA-European Renal Association, p 88. Budapest, 1986.
19. Roberts JL: Cryoimmunoglobulinemia. En *Current therapy in nephrology and hypertension 1984-1985*. BC Decker Inc. 162-164, Philadelphia, 1984.
20. Geltner D, Kohn RW, Gorevic P y Franklin EC: The effect of combination therapy (steroids, immunosuppressives, plasmapheresis) on five mixed cryoglobulinemic patients with renal neurologic and vascular involvement. *Arthr Rheum* 24:1121-1127, 1981.
21. Ferri C, Moriconi L, Gremignai G, Migliorini P, Paleologo G, Fosella PV y Bombardieri S: Treatment of the renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. *Nephron* 43:246-253, 1986.
22. Sinico RA, Fornasieri A, Fiorini G, Paracchini ML, Renoldi P, Maldifassi P, Bucci A, Ferrario F y D'Amico G: Plasma exchange in the treatment of essential mixed cryoglobulinemic nephropathy. Long-term follow-up. *Int J Artif Org* 8 (suppl 2):15-18, 1985.
23. L'Abbate A, Maggiore Q, Caccano A, Misefari V, Bartolomeo F, Delfino D, Cutrupi S y Pagnotta G: Long-term of cryoapheresis and cytostatic treatment in essential mixed cryoglobulinemia. *Int J Artif Org* 8 (suppl 2):19-22, 1985.