

## NOTAS CLÍNICAS

# Remisión a largo plazo con rituximab en paciente con crioglobulinemia grave asociada al virus de la hepatitis C

José Ignacio Fortea Ormaechea<sup>1</sup>, Mar Lozano Maya<sup>1</sup>, Luisa Adán Merino<sup>1</sup>, José Barrio Antoranz<sup>1</sup>, Sonia Martín Chavarri<sup>1</sup>, Elena Corchete Prats<sup>2</sup>, Eva Martínez Acebes<sup>3</sup> y Mercedes Aldeguer Martínez<sup>1</sup>

*Servicios de <sup>1</sup>Aparato Digestivo, <sup>2</sup>Nefrología y <sup>3</sup>Neurología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid*

### RESUMEN

La crioglobulinemia (CG) es una vasculitis sistémica de pequeño vaso caracterizada por la presencia de crioglobulinas, las cuales son inmunocomplejos circulantes que, a bajas temperaturas (< 37 °C), precipitan desencadenando el proceso inflamatorio. La etiología más frecuente es la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) (1). En los últimos años el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab (RTX) se ha ido posicionando como el tratamiento de primera línea en las CG de presentación agresiva (2). Presentamos el caso de una paciente con brote grave de una CG asociada al VHC que respondió al tratamiento con RTX, manteniéndose posteriormente en remisión de manera inusualmente prolongada durante 26 meses.

**Palabras clave:** Crioglobulinemia. Rituximab. Virus de la hepatitis C.

### ABSTRACT

Mixed cryoglobulinemia (MC) is a small-vessel systemic vasculitis characterized by the presence of cryoglobulins, immunoglobulin complexes that precipitate at low temperatures (< 37 °C) inducing the inflammatory process. The most frequent etiology is hepatitis C infection (HCV) (1). Rituximab (RTX), an anti-CD20 monoclonal antibody, has recently emerged as the treatment of choice for severe MC (2). We present a case of severe hepatitis C virus-induced MC that was controlled and maintained in remission with RTX for 26 months, a remarkable prolonged period of time.

**Key words:** Cryoglobulinemia. Rituximab. Hepatitis C infection.

### CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 62 años con antecedentes personales de hepatopatía crónica por VHC, genotipo 1b, sin descompensaciones previas ni varices en el seguimiento endoscópico. Para estimar el grado de fibrosis se realizó una biopsia hepática percutánea. El análisis histológico objetivó hepatitis con moderada actividad inflamatoria y moderada fibrosis (P3, L2, F2). Durante el seguimiento en consultas la paciente presentó un exantema máculo-eritematoso en tercio distal de miembros inferiores (MMII) con biopsia compatible con vasculitis leucocitoclástica. Al mismo tiempo, la paciente comenzó con parestesias en ambos pies. Fue estudiada mediante la realización de estudio neurofisiológico y analítico. El primero puso de manifiesto la existencia de signos de afectación simétrica de fibras motoras y sensitivas en MMII, sugerente de una mononeuritis múltiple. Por su parte, los análisis objetivaron los siguientes hallazgos: hemoglobina 11,9 g/dl, VCM 85,3, INR 1,34, función renal normal, albúmina 3,1 g/dl, bilirrubina total 2,1 mg/dl, ALT 42 U/l, AST 74 U/l, fosfatasa alcalina 94 U/l, gammaglutamil transferasa 77 U/l, factor reumatoide 197 UI/ml, inmunoglobulinas (Ig) normales, crioglobulinas positivas, componente 4 del complemento (C4) 6 mg/dl, serología VHB y VHA negativas, y carga viral VHC 1.134.990 UI/ml. Por todo ello, se realizó el diagnóstico de CG asociada a VHC con afectación cutánea y neurológica en forma de vasculitis leucocitoclástica y mononeuritis múltiple, respectivamente. Previo al inicio del tratamiento antiviral, la paciente ingresó por un cuadro de inicio brusco caracterizado por debilidad distal de MID, dolor en dorso del pie y tercio distal de pierna ipsilateral, e imposibilidad

Recibido: 21-01-2013  
Aceptado: 18-04-2013

Correspondencia: José Ignacio Fortea Ormaechea. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Infanta Leonor. Avda. Gran Vía del Este, 80. 28031 Madrid  
e-mail: jifortea@gmail.com

Fortea Ormaechea JI, Lozano Maya M, Adán Merino L, Barrio Antoranz J, Martín Chavarri S, Corchete Prats E, Martínez Acebes E y Aldeguer Martínez M. Remisión a largo plazo con rituximab en paciente con crioglobulinemia grave asociada al virus de la hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:490-494.

para la marcha, además de afectación cutánea en forma de *livedo reticularis* en MMII. La exploración neurológica demostró datos de neuropatía peroneotibial que, dados los antecedentes de la paciente, se puso en contexto de mononeuritis múltiple secundaria a la CG. Debido a la afectación motora significativa, se decidió realizar tratamiento combinado con metilprednisolona (3 bolos intravenosos de 250 mg seguidos de 1 mg/kg durante un mes con descenso progresivo posterior), 6 sesiones de plasmaféresis y administración posterior de RTX (375 mg/m<sup>2</sup>, 4 infusiones con periodicidad semanal). A las 48 horas del ingreso presentó disnea progresiva secundaria a un derrame pleural derecho masivo que obligó a la colocación de tubo de tórax con buena evolución posterior. El análisis del líquido mostró datos de trasudado, el ecocardiograma y TAC torácico no demostraron alteraciones y la ecografía abdominal objetivó datos de hepatopatía crónica, permeabilidad de vasos mesentéricos, así como esplenomegalia como único dato de hipertensión portal. La ausencia de enfermedad cardiopulmonar, la buena respuesta posterior a diuréticos y la presencia de varices esofágicas en gastroscopia de control pusieron el cuadro en relación con toracoascitis asociada a su hepatopatía. La discrepancia con el hallazgo previo de fibrosis grado 2 en la biopsia hepática se pudo deber al error de muestreo inherente a este procedimiento. A lo largo del ingreso se completó el estudio mediante la realización de una RNM craneal que no observó alteraciones significativas y un nuevo electromiograma que localizó la lesión a nivel del nervio peroneo común derecho. Los análisis no demostraron alteraciones significativas con respecto a los previos, salvo por la presencia de trombopenia en torno a 75.000/ $\mu$ l y leve proteinuria y microhematuria en el análisis de orina sin deterioro de la función renal asociado. La evolución durante su estancia en planta fue favorable con una mejoría parcial de la sintomatología motora, además de la práctica resolución del *livedo reticularis* y negativización de crioglobulinas. El día previo al alta se administró la primera infusión de RTX sin incidencias. Las 3 dosis siguientes se administraron ambulatoriamente y a los dos meses del ingreso, y casi un mes posterior a la administración de RTX, se inició tratamiento antiviral con PEG interferón y ribavirina, el cual tuvo que suspenderse en la semana 12 por ausencia de respuesta.

La evolución posterior en consultas con un periodo de seguimiento de 26 meses ha sido favorable sin recaída de la CG y con recuperación funcional de la paresia motora. Como posibles efectos secundarios asociados a la administración de RTX, la paciente presentó dos infecciones respiratorias resueltas con tratamiento antibiótico, así como hipogammaglobulinemia persistente. Desde el punto de vista de su enfermedad hepática, la paciente requiere tratamiento diurético para un adecuado control de su toracoascitis. Presenta una puntuación de 7 puntos (grado B) en la clasificación de Child-Pugh, por lo que tras valorar pros y contras con la paciente se decidió no realizar nuevo intento de tratamiento antiviral con inhibidores de la proteasa.

## DISCUSIÓN

Atendiendo a la clasificación de Brouet, las CG se dividen en tres tipos (3): las crioglobulinas tipo I se caracterizan por la presencia aislada de Ig monoclonales, mayoritariamente secundarias a enfermedades linfoproliferativas. Las crioglobulinas tipo II se caracterizan por la presencia de IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad factor reumatoide. Es la CG más frecuente, siendo el VHC el agente etiológico principal. Finalmente, las crioglobulinas tipo III constan de IgG e IgM policlonales. Están asociadas fundamentalmente a trastornos autoinmunes, aunque también al VHC. Globalmente, el VHC es el responsable del 80 % de las CG (1).

Se han detectado crioglobulinas hasta en el 36-55 % de los pacientes crónicamente infectados por VHC, aunque solamente un 2-3 % de estos desarrollan manifestaciones clínicas (4). Existe un incremento de la prevalencia con aumento de la duración de la infección. La edad de aparición más frecuente es entre los 45 y 65 años con una mayor incidencia en mujeres, sin haberse detectado diferencias entre grupos étnicos (1).

El cuadro clínico secundario a la CG es muy variable tanto en forma de presentación como en gravedad. Se puede ver afectado cualquier órgano (Tabla I), aunque los más frecuentemente implicados son la piel, el riñón, las articulaciones y los nervios periféricos. La afectación neurológica es la manifestación más refractaria al tratamiento médico (1,4). La presencia de CG condiciona un peor pronóstico en comparación con aquellos pacientes crónicamente infectados por el VHC sin CG (1). Un reciente estudio ha determinado que la supervivencia de los pacientes con CG asociada al VHC a 1, 3, 5 y 10 años es del 96, 86, 75 y 63 %, respectivamente. Las principales causas de muerte fueron las complicaciones infecciosas asociadas al tratamiento inmunosupresor y la enfermedad hepática terminal. Los factores de mal pronóstico identificados fueron la presencia de fibrosis hepática avanzada y las manifestaciones derivadas de la vasculitis expresada por el Five Factor Score. Dicho índice incluye la afectación renal, cardíaca, gastrointestinal grave, y neurológica central. Cabe destacar que, en aquellos pacientes con fibrosis avanzada en el momento del diagnóstico de la CG, el pronóstico depende exclusivamente de la hepatopatía (5).

El diagnóstico se realiza de acuerdo con criterios clínicos y de laboratorio. Además de la presencia de crioglobulinas, otros hallazgos apoyan el diagnóstico (1):

- Niveles bajos de C4 y de la actividad total del complemento. El C3 no se ve afectado o está levemente descendido.
- Factor reumatoide positivo.
- Estudio electrofisiológico: para demostrar y localizar el daño axonal.
- Serologías virales (VHC, VHB, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y parvovirus B19) y autoanticuerpos como estudio etiológico de la enfermedad.

**Tabla I. Manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia (1,4)**

<i>Cutáneas</i>
Púrpura palpable
Úlceras cutáneas
<i>Livedo reticularis</i>
Variante histológica más frecuente: vasculitis leucocitoclástica
<i>Renales</i>
Proteinuria y hematuria asintomáticas
Síndrome nefrótico y nefrítico
Progresión variable a insuficiencia renal crónica
Variante histológica más frecuente: glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I
<i>Neurológicas</i>
Polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora, rara vez motora pura, generalmente en forma de mononeuritis múltiple
Vasculitis del sistema nervioso central
<i>Reumatológicas</i>
Artralgias: manifestación más frecuente
Artritis: rara, existiendo dos tipos
Oligoartritis no erosiva de articulaciones de mediano/gran tamaño
Poliartritis simétrica simulando una artritis reumatoide
Xerostomía/xeroftalmia, menos frecuentemente en contexto síndrome de Sjögren
Síndrome de Raynaud
<i>Digestivas</i>
Dolor abdominal y hemorragia digestiva secundaria a vasculitis mesentérica (20 % casos)
<i>Cardiovasculares</i>
Infarto de miocardio, pericarditis e insuficiencia cardiaca secundaria a vasculitis coronaria
<i>Pulmonares</i>
Generalmente asintomática
Fibrosis pulmonar intersticial difusa
Hemorragia alveolar (raro)

Pese a no existir un protocolo terapéutico universalmente aceptado, en 2011 un panel de expertos del grupo italiano para el estudio de las CG (GISC) estableció unas recomendaciones para el manejo de la CG asociada al VHC en las que se revisa el papel de las diferentes opciones terapéuticas, incluyendo el tratamiento antiviral, corticoides y aféresis, pero se concluye que RTX debe ser el fármaco de elección para la CG de presentación agresiva (2). Las diferentes modalidades terapéuticas disponibles actúan a diferentes niveles de la cascada etiopatogénica de la enfermedad (6) (Fig. 1). RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 que se expresa selectivamente en la membrana de células de estirpe B (2). Su unión a dicho antígeno desencadena una depleción de este subtipo celular resultante de la lisis directa y la citotoxicidad celular mediada por el complemento y los anticuerpos (7). No obstante, investigaciones

recientes añaden mecanismos de acción adicionales que favorecen su utilidad en esta enfermedad. En este sentido, RTX parece influir en el restablecimiento de la homeostasis inmune periférica tanto de células B como de células T. Con respecto al primer subtipo celular, en la CG asociada al VHC existe un descenso global de la población linfocitaria B resultante de una disminución de linfocitos B *naïve*, que es parcialmente compensado por un aumento de células B inmaduras (7,8). En su estudio, Holz y cols. proponen la existencia de una mayor susceptibilidad a la apoptosis de estas células como causa de la distribución anómala encontrada. Estos mismos autores observaron también la existencia de una desviación de las subpoblaciones de células B inmaduras (relación T1/T2 baja), la cual se relacionaba con los niveles aumentados de crioglobulinas propios de esta enfermedad. Tras la administración de RTX y la repoblación linfocitaria que acontece a partir de los 6 meses posteriores, el tamaño de las distintas subpoblaciones celulares B, la relación T1/T2, y los niveles de crioglobulinas se normalizaron (7). Más controvertida resulta la influencia de RTX sobre la inmunidad celular. Tras su administración, Saadoun y cols. objetivaron una mejoría de los desequilibrios de la relación Th1/Th2 y células T activadas/células T reguladoras asociadas a la CG secundaria al VHC (8). Su utilización como fármaco de primera línea en CG de presentación agresiva se sustenta en una serie de ensayos clínicos publicados en los últimos 2 años. El primero de ellos comparó la eficacia y seguridad de la administración conjunta de RTX asociado a PEG-interferon y ribavirina *versus* la administración aislada del tratamiento antiviral. La asociación de RTX demostró una mayor rapidez para alcanzar la remisión clínica (5,4 vs. 8,4 meses;  $p < 0,004$ ), una mejor resolución del daño renal (80,9 vs. 41 %;  $p < 0,04$ ) y un mayor aclaramiento de las crioglobulinas (9). Un estudio de diseño similar alcanzó similares conclusiones (10). Más recientemente, De Vita y cols. realizaron un ensayo multicéntrico en el que se comparó el tratamiento convencional (glucocorticoides, azatioprina o ciclofosfamida, o plasmaféresis) con RTX en un grupo de pacientes con brote grave de CG. El objetivo primario del estudio era determinar el porcentaje de pacientes que a los 12 meses continuaban con el tratamiento prescrito inicialmente. Esta “supervivencia” del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de RTX (64,3 vs. 3,5 %,  $p < 0,0001$ ). Otros datos interesantes aportados por este estudio son los siguientes (11): a) la duración media de aparición de una recidiva clínica en el grupo de administración de RTX fue de 15 meses, lo que apoya la reutilización del RTX una vez se detecte dicha recidiva, dejando el tratamiento de mantenimiento solo para aquellos pacientes con formas muy agresivas de la enfermedad (GN grave, vasculitis abdominal). Los datos procedentes de otros estudios muestran que la duración media de la respuesta inicial es de aproximadamente 1 año y que el retratamiento con RTX es generalmente efectivo (2); b) el RTX fue efectivo incluso en el grupo

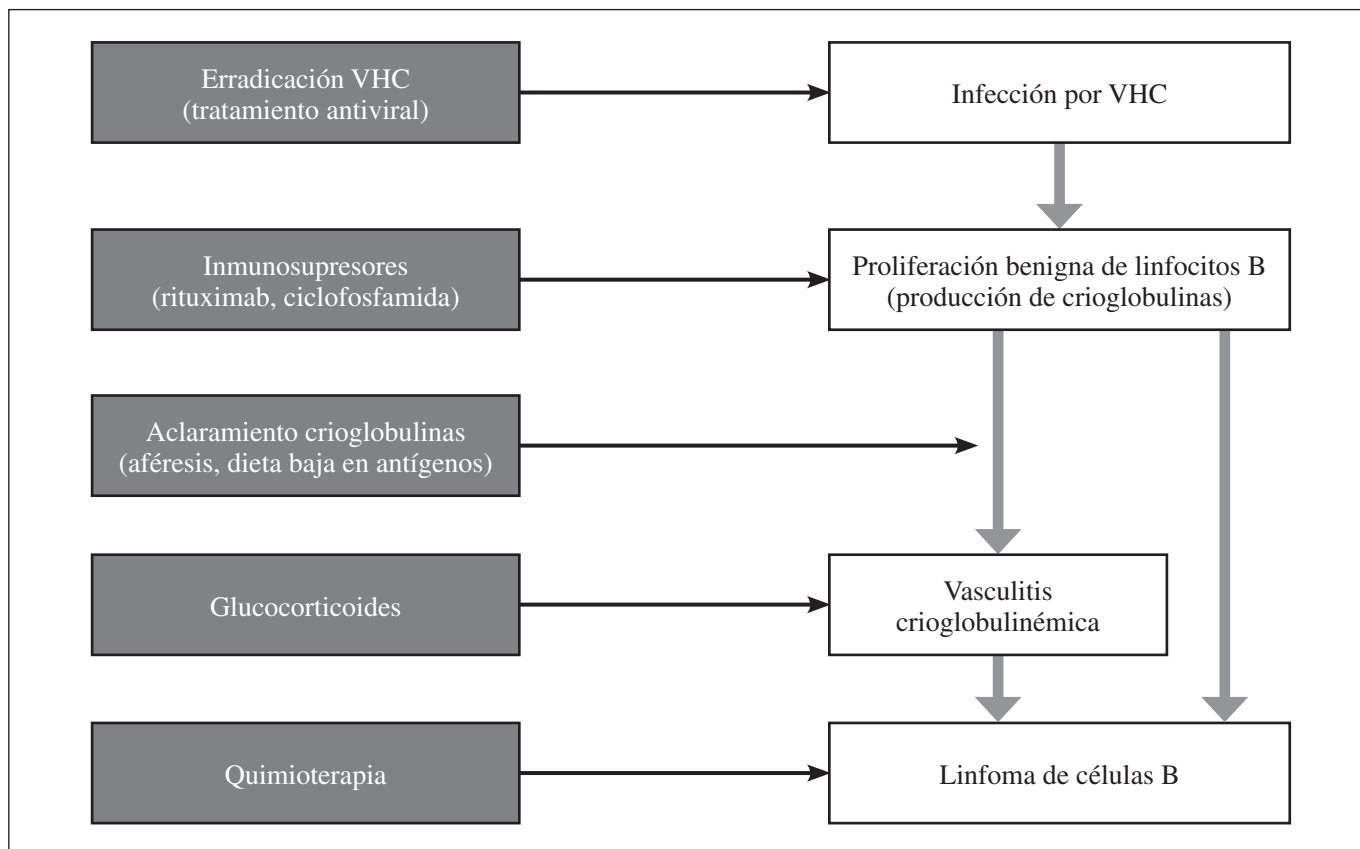


Fig. 1. Modalidades terapéuticas en los diferentes niveles de la cascada etiopatogénica (6). La infección por VHC induce una proliferación benigna de linfocitos B que da lugar a la producción de crioglobulinas. En su evolución pueden llegar a transformarse en linfomas no Hodgkin de células B (< 10 % de los casos) (4). Los tratamientos disponibles actúan a diferentes niveles de la cascada etiopatogénica. VHC: virus de la hepatitis C.

refractario al tratamiento convencional, aunque con tasas de respuesta ligeramente inferiores (60,9 vs. 71,4 %) y con menor duración de respuesta (12 vs. 18 meses). Estos datos van a favor de una utilización más temprana del RTX; y c) la respuesta al tratamiento con RTX fue más rápida que con el tratamiento convencional. Tradicionalmente se consideraban la plasmaféresis o los corticoides como tratamientos de inicio de acción más rápido que aquellos como la ciclofosfamida o RTX. Los datos procedentes de los estudios previos con RTX señalaban el inicio de acción entre 1 y 6 meses para la afectación renal, menor de 3 meses para la cutánea y de 1 a 5 meses para la neuropatía periférica con tasas de respuesta de alrededor del 90 y 75 % para la afectación renal y neurológica, respectivamente (2).

En el último ensayo clínico realizado por Sneller et al., RTX fue de nuevo superior al tratamiento convencional a la hora de alcanzar la remisión a los 6 meses (83 vs. 8 %,  $p < 0,0001$ ) (12). Con respecto a su perfil de seguridad, los efectos secundarios más frecuentes son las reacciones infusionales agudas. Otros efectos adversos son la reactivación del VHB y el desarrollo de infecciones, siendo factores de riesgo para su aparición la edad avanzada, el

uso concomitante de inmunosupresores, y el desarrollo de hipogammaglobulinemia (como en nuestra paciente). Con respecto a su influencia sobre el VHC, la administración de RTX puede producir un incremento de la carga viral sin haberse detectado progresión del daño hepático secundario a la misma o a un posible efecto hepatotóxico del fármaco. Con todos estos datos, el panel de expertos del GISC lo recomienda como tratamiento de primera línea de la CG grave. Sin embargo, no hay datos que determinen si es mejor iniciar simultáneamente el tratamiento antiviral junto con RTX o administrar el primero posteriormente, generalmente al mes. En nuestra paciente, nos decantamos por esta última opción para evitar solapamientos de toxicidades y controlar la enfermedad previamente al inicio del tratamiento antiviral, el cual se ha descrito puede exacerbar la afectación neurológica asociada a la CG (2). La dosis e intervalo de administración más utilizada es la referida en el caso clínico.

En conclusión, la CG es una enfermedad de presentación y gravedad variable. Su manejo exige un abordaje interdisciplinar que se adapte a las características individuales de cada paciente. En este escenario el RTX ha pasado a ser el tratamiento de primera línea en las CG de

presentación agresiva, pudiendo mantener en remisión la enfermedad durante periodos significativamente prolongados como es el caso de nuestra paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Terrier B, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:10-8.
2. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, Pioltelli P, Sansonno D, Solli-ma S, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev* 2011;10:444-54.
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;57:775-88.
4. Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. Management of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 2010;123:400-8.
5. Terrier B, Semoun O, Saadoun D, Sène D, Resche-Rigon M, Cacoub P. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1748-57.
6. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:54-63.
7. Holz LE, Yoon JC, Raghuraman S, Moir S, Sneller MC, Rehermann B. B Cell Homeostasis in chronic hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia is maintained through naïve B cell apoptosis. *Hepatology* 2012;56:1602-10.
8. Saadoun D, Rosenzweig M, Landau D, Piette JC, Klatzmann D, Cacoub P. Restoration of peripheral immune homeostasis after rituximab in mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Blood* 2008;111:5334-41.
9. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010;116:326-34.
10. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, Gatti P, De Re V, Conteduca V, et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood* 2010;116:343-53.
11. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:843-53.
12. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:835-42.