

Crioglobulinemia mixta y otras alteraciones luego de trasplante hepático por cirrosis por virus de la hepatitis C. Reporte de un caso

Elizabeth Sarmiento*, Juan José Rodríguez-Molina**, Javier Carbone***

RESUMEN

Hasta en un 30% de pacientes con trasplante hepático por cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) puede aparecer una crioglobulinemia en el periodo post-trasplante. Existen tres tipos de crioglobulinemias: tipo I, compuestas por inmunoglobulinas monoclonales asociadas a síndromes linfoproliferativos o mieloma múltiple; tipo II, que contienen un componente monoclonal con actividad de factor reumatoide (FR) unido a inmunoglobulinas policlonales, asociadas en varias partes del mundo a la infección por el VHC; y las crioglobulinemias de tipo III que sólo tienen inmunoglobulinas policlonales con actividad de FR, asociadas a conectivopatías e infecciones incluyendo la hepatitis C. Estudios previos de pacientes con crioglobulinemia tras trasplante hepático no han analizado simultáneamente datos de inmunocompetencia, autoinmunidad y expansión clonal de linfocitos B. En el presente trabajo se describen las alteraciones inmunológicas asociadas a la crioglobulinemia en un paciente sometido a trasplante hepático por cirrosis por VHC. Adicionalmente, en el caso presentado, la detección de la carga viral ARN de VHC se realizó directamente en el criocrito y no solo en plasma. Se observó enriquecimiento de la carga viral ARN-VHC en el criocrito, lo cual podría constituir una demostración más directa de la participación del VHC en la patogenia de la crioglobulinemia.

PALABRAS CLAVE: Crioglobulinemia, virus de hepatitis C, trasplante hepático, hipogammaglobulinemia.

* Médico Interno Residente. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

** Médico Adjunto. Responsable de la Sección de Inmunoproteínas. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

*** Médico Adjunto. Responsable de la Unidad de Inmunología Clínica. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

SUMMARY

Cryoglobulinemia may be found in up to 30% of patients that had received liver transplants after hepatitis C virus (HCV) cirrhosis. Three types of cryoglobulinemia are recognized: type I, composed of monoclonal immunoglobulins associated with lymphoproliferative diseases and myeloma; type II cryoglobulinemia are comprised of a monoclonal component which has rheumatoid factor activity and hence binds to polyclonal immunoglobulins (in certain parts of the world have been found to be associated with hepatitis C infection); and type III cryoglobulinemia consist exclusively of polyclonal immunoglobulins with rheumatoid factor activity (associated with connective tissue diseases and chronic infections including hepatitis C). Immunocompetence, autoimmunity and clonal expansion of B cell lymphocytes have not been analysed simultaneously in previous reports of patients with cryoglobulinemia after liver transplantation. We here describe immunological abnormalities associated with cryoglobulinemia in a patient who had received liver transplant for HCV cirrhosis. In addition, in the present work HCV RNA determination was performed directly in the cryocrit and not only in peripheral blood. We have observed enrichment of HCV RNA in the cryoprecipitates which might be a better demonstration of the possible role of HCV in the pathogenesis of the cryoglobulinemia.

KEYWORDS: cryoglobulinemia, hepatitis C virus, liver transplantation, hypogammaglobulinemia.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) es una de las primeras causas de indicación de trasplante hepático (1). Se ha descrito que hasta en un 30% de pacientes con trasplante hepático por VHC puede aparecer una crioglobulinemia en el periodo post-trasplante (2-3). Las crioglobulinas son inmunoglobulinas insolubles en frío. Cuando estas inmunoglobulinas precipitan pueden causar enfermedad dependiendo de la temperatura a la que ocurre la precipitación y de la localización de los complejos insolubles. Existen tres tipos de crioglobulinemias: tipo I, compuesta por inmunoglobulinas monoclonales (habitualmente asociadas a síndromes linfoproliferativos o mieloma múltiple); tipo II, que contienen un componente monoclonal con actividad de factor reumatoide (FR) unido a inmunoglobulinas policlonales (en varias partes del mundo su principal asociación es la infección por el VHC); y las crioglobulinemias de tipo III que sólo tienen inmunoglobulinas policlonales con actividad de FR (asociadas a conectivopatías e infecciones incluyendo la hepatitis C) (4). Se desconoce el mecanismo de la crioprecipitación anormal y por qué se produce la activación de la crioglobulinemia tras el trasplante hepático por VHC. Sin embargo, se reconoce que hasta un 13% de los pacientes que reciben un trasplante hepático por VHC pueden desarrollar síntomas asociados a la crioglobulinemia (2). La formación de los complejos inmunes de la crioglobulinemia puede acompañarse de diferentes alteraciones inmunológicas. La finalidad del presente trabajo es la descripción de las alteraciones inmunológicas asociadas a la crioglobulinemia en un paciente sometido a trasplante hepático por cirrosis por VHC. Pocas veces se ha documentado, desde el punto de vista inmunológico, la aparición de crioglobulinemia en un contexto en el que pueden coexistir al mismo tiempo datos de inmunodeficiencia con fenómenos

autoinmunes y expansión clonal de linfocitos B. El diagnóstico de algunas de estas alteraciones es importante porque pueden ser causa de morbilidad.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 61 años evaluado a los tres meses de haber recibido trasplante hepático por cirrosis por VHC. El paciente tenía además diabetes mellitus tipo II. El protocolo de inmunosupresión había incluido ciclosporina, azatioprina y prednisona con normofunción del injerto. El periodo post-trasplante hepático se vio complicado por la presencia de insuficiencia renal con proteinuria, polineuropatía, pancitopenia, ascitis y derrame pleural. El paciente presentaba una paraproteína IgM-kappa en suero, FR aumentado [739 UI/ml, valor normal (VN) < 20 UI/ml] y una disminución del factor C3 (55 mg/dl, VN 79-152 mg/dl) del sistema del complemento. No se observó paraproteína en orina. La crioglobulinemia era negativa. Objetivamos una hipogammaglobulinemia con afectación de IgG (216 mg/dl, VN 750-1560 mg/dl) e IgA (31 mg/dl, VN 80-450 mg/dl) y linfopenia CD4 menor de 200 células $\times 10^6/L$. La cifra de IgM era normal (89 mg/dl, VN 46-304 mg/dl). En una muestra de seroteca correspondiente a dos meses antes del trasplante hepático se comprobó que el paciente tenía niveles normales de IgG (1060 mg/dl) e IgA (158 mg/dl) y aumentados de IgM (671 mg/dl) con FR de 6930 UI/ml (VN < 20 UI/ml). Los porcentajes de células T CD4+, CD8+, CD3+, de células NK (CD56+) y de linfocitos B (CD19+) fueron normales. La monitorización inmunológica del paciente en los tres meses siguientes mostró: aparición de crioglobulinemia mixta monoclonal IgM-kappa con FR (crioglobulinemia mixta tipo II), criocritos hasta un 9%; aumento progresivo de células B (hasta un 36% con expresión monoclonal de cadenas ligeras

de inmunoglobulinas en la superficie de las células CD19+), datos de consumo de complemento C4 (descenso hasta 2 mg/dl, VN 16-38 mg/dl) y C3 (descenso hasta 28 mg/dl) y empeoramiento de la hipogammaglobulinemia (IgG 158 mg/dl, IgA 25 mg/dl). En el criocrito lavado (previa extracción del sobrenadante de suero de la muestra de crioglobulinemia) se detectó una carga viral ARN-VHC (RT-PCR) de 4253550 copias/ml, con genotipo 1b de VHC (RT-PCR con uso de oligonucleótidos específicos). Paralelamente se observó un incremento en la concentración sérica del FR (hasta 3540 UI/ml). El FR en el criocrito fue de 3530 UI/ml, y en el sobrenadante de la crioglobulina fue de 2940 UI/ml. En una muestra de líquido pleural obtenida del derrame pleural, se evidenció también la formación de crioglobulina mixta monoclonal IgM-kappa. Los anticuerpos antinucleares, anti-músculo liso, anti-LKM, anti-LCL, anti-mitocondriales M2, anti-citoplasma de neutrófilos y anti-membrana basal glomerular fueron negativos. No se encontraron datos de actividad de un síndrome linfoproliferativo en sangre periférica (citometría de flujo) ni en médula ósea (estudio hematológico y estudio de anatomía patológica). Por la insuficiencia renal se indicó tratamiento con plasmaféresis. Se objetivó una disminución de la crioglobulinemia hasta el 2%. Se volvió a confirmar la presencia de ARN-VHC en el criocrito. En esta ocasión se evidenció enriquecimiento de ARN-VHC en el criocrito en relación a la carga viral ARN-VHC en el sobrenadante de crioglobulinemia y en el suero (cargas virales ARN-VHC de 942456, 266002 y 285904 copias/ml, respectivamente). El FR en criocrito se normalizó tras la plasmaféresis (26 UI/ml), no así los niveles de FR en suero (1180 UI/ml) y en el sobrenadante de la crioglobulina (1100 mg/dl). Después de 6 sesiones de plasmaféresis, persistió la insuficiencia renal. El paciente desarrolló, entre otras complicaciones, infecciones (infección por listeria y sepsis bacteriana), un proceso ampolloso cutáneo compatible con un penfigoide, fallo hepático y encefalopatía falleciendo a los 11 meses post-trasplante hepático. La presencia de pancitopenia contraindicó la indicación de tratamiento antiviral anti-VHC.

DISCUSIÓN

En el caso presentado, la detección de la carga viral ARN de VHC se realizó directamente en el criocrito y no solo en plasma. El enriquecimiento de la carga viral ARN-VHC en el criocrito podría constituir una demostración más directa de la participación del VHC en la patogenia de la crioglobulinemia (5). Ello podría ser de interés como un elemento diagnóstico adicional para justificar la indicación de tratamiento antiviral como parte de la estrategia terapéutica de la crioglobulinemia asociada a VHC (6).

El paciente asociaba actividad de FR independiente de la crioglobulinemia, ya que no se observó un enriquecimiento del mismo en el criocrito y, por otro lado, el FR persistió aumentado en suero tras plasmaféresis mientras que disminuyó significativamente hasta su normalización en el criocrito (paralelamente a la disminución de la crioglobulinemia). La formación de FR se debe entender, por otro lado, en el contexto de la reconocida tendencia que tiene el VHC para inducir la formación de inmunocomplejos y autoanticuerpos (7).

Se observó también una expansión monoclonal de linfocitos B. Aunque la presencia de poblaciones monoclonales de linfocitos B obliga a descartar la presencia de un síndrome linfoproliferativo (lo cual se descartó en este paciente), se han descrito también casos de infección por el VHC en los que se producen expansiones clonales de linfocitos B asociadas a procesos autoinmunes y no asociadas a malignidad (8). No obstante, dichas expansiones deben ser evaluadas periódicamente para descartar la evolución a síndrome linfoproliferativo. El nivel tan bajo de inmunoglobulina y de células T CD4+ observado en este paciente no es comúnmente observado en el periodo post-trasplante hepático como parte de la inmunosupresión farmacológica, siendo por tanto multifactorial. Su severidad podría haber contribuido a la reactivación del VHC y, por tanto, a la activación de la crioglobulinemia. Se han descrito cambios en el reconocimiento del VHC mediado por anticuerpos en pacientes con déficit de formación de anticuerpos (9-10) y se ha descrito claramente que en distintas situaciones clínicas en las que se produce una deficiencia de la inmunidad celular, el VHC puede tener un curso clínico más agresivo (11). No hay estudios previos en la literatura que establezcan una relación entre el componente de inmunodeficiencia celular y humoral con la activación de la crioglobulinemia. Por otro lado, la formación de la crioglobulinemia se asocia a consumo de complemento. Cuando las cifras de complemento son persistentemente bajas (como ocurrió en este paciente), el riesgo de aparición de infecciones es elevado, ya que el paciente está en una situación funcional inmunológica parecida a la del paciente esplenectomizado.

Varias de las complicaciones observadas en este paciente pueden haber estado relacionadas con la diabetes mellitus tipo II que tenía. Recientemente se viene estudiando la asociación entre la infección por el VHC y la diabetes mellitus tipo II. Se ha descrito una mayor prevalencia de diabetes tipo II antes y después del trasplante de hígado en pacientes con infección por VHC (12). Interesantemente, una posible asociación patogénica también se ha propuesto entre la diabetes tipo II y la crioglobulinemia mixta por VHC (13).

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Juana Gil por los estudios de subpoblaciones linfocitarias. A la Dra. Margarita Rodríguez-Mahou por la realización de los estudios de autoinmunidad. A la Sra. María Luz Medel, Técnico de Laboratorio por su contribución en el análisis de la crioglobulinemia. A Laboratorios Megalab (Madrid) por la realización de las cargas virales VHC y genotipo de VHC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MENDEZ-SANCHEZ N, AGUILAR-RAMIREZ JR, REYES A y col. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004; 3:30-3.
2. DUVOUX C, TRAN NGOC A, INTRATOR L y col. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia after liver transplantation for HCV cirrhosis. *Transpl Int* 2002; 15:3-9.

3. ABRAHAMIAN GA, COSIMI AB, FARRELL ML y col. Prevalence of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6:185-90.
4. SPICKETT G. Oxford handbook of clinical immunology. 1st ed., Oxford: Oxford University Press, 1999.
5. WEINER SM, BERG T, BERTHOLD H y col. A clinical and virological study of hepatitis C virus-related cryoglobulinemia in Germany. *J Hepatol*. 1998; 29:375-84.
6. SAFADI R, SHOUVAL D, KASPA RT y col. Beneficial effect of ribavirin on hepatitis C-associated cryoglobulinemia after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1996; 2:263-8.
7. VASSILOPOULOS D, YOUNOSSEI ZM, HADZIYANNIS E y col. Study of host and virological factors of patients with chronic HCV infection and associated laboratory or clinical autoimmune manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21(6 Suppl 32): S101-11.
8. GALLI-STAMPINO L, PASQUALINI A, POZZATO G y col. Molecular analysis of V(H)I+ B lymphocytes in hepatitis C patients. *Dig Liver Dis*. 2003 Nov; 35:788-94.
9. GAUD U, LANGER B, PETROPOULOU T y col. Changes in hypervariable region 1 of the envelope 2 glycoprotein of hepatitis C virus in children and adults with humoral immune defects. *J Med Virol*. 2003; 69:350-6.
10. PUMEECHOCKCHAI W, BEVITT D, AGARWAL K y col. Hepatitis C virus particles of different density in the blood of chronically infected immunocompetent and immunodeficient patients: Implications for virus clearance by antibody. *J Med Virol*. 2002; 68:335-42.
11. BJORO K, SKAUG K, HAALAND T, FROLAND SS. Long-term outcome of chronic hepatitis C virus infection in primary hypogammaglobulinaemia. *QJM*. 1999; 92: 433-41.
12. BAHTIYAR G, SHIN JJ, AYTAMAN A y col. Association of diabetes and hepatitis C infection: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights. *Curr Diab Rep*. 2004; 4:194-8.
13. ANTONELLI A, FERRI C, FALLAHI P y col. Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43:238-40