

CRIOGLOBULINEMIAS

Las crioglobulinas son proteínas que precipitan en un suero enfriado a 4°C y que redisuelven con el calentamiento a 37°C. Este hallazgo es fisiológico en tanto las cantidades encontradas sean mínimas y no haya clínica relacionada con la exposición del paciente a bajas temperaturas.

La primera descripción de este fenómeno la hizo Wintrobe en 1933 en un caso de mieloma múltiple con trombosis retiniana y fenómeno de Raynaud. El nombre de crioglobulinas se debe a Lerner y a Watson quienes así llamaron al precipitado obtenido en algunos sueros enfriados y que caracterizaron como inmunoglobulinas. Lospalluto y después Meltzer definieron la *Crioglobulinemia Esencial Mixta* como la afección de una tríada clínica característica que comprende: astenia, artralgia y púrpura vascular debido al frío, junto con la presencia de crioglobulinas, sin etiología demostrable.

En 1974, Brouet clasifica las crioglobulinemias, según la composición inmunoquímica de sus crioglobulinas, en: SIMPLES (tipo I) y MIXTAS (tipos II y III).

Las SIMPLES (tipo I) son inmunoglobulinas monoclonales o fragmento de ellas. Podrá encontrarse Ig M, G, A o Bence Jones, en orden decreciente de frecuencia esperada.

Las MIXTAS se caracterizan por poseer en su composición una inmunoglobulina que actúa como anticuerpo y otra proteína en papel de antígeno. Será MIXTA (tipo II) si el anticuerpo es de origen monoclonal y MIXTA (tipo III) cuando el origen es policlonal.

La actividad anticuerpo más frecuentemente encontrada es la de factor reumatoideo, significa que tiene por epítopo a la región Fc de la inmunoglobulina G.

En las MIXTAS tipo III también se verifica actividad de factor reumatoideo pero es común demostrar la existencia de otras moléculas, de origen propio (DNA, mitocondriales, músculo liso, lipoproteínas, etc.), o de origen externo (virus, bacterias, parásitos, etc.).

La crioglobulinemia mixta con antígenos del virus de la hepatitis B se interpreta como una patogenia alternativa de este agente. Últimamente, se ha observado una muy alta incidencia de crioglobulinemia en los casos de hepatitis C.

Los mecanismos de aparición de crioglobulinemias de tipo I son muy variados, son diversas las propiedades físico-químicas que podrían explicar el fenómeno. Hay trabajos que intentan demostrar que en estas proteínas el contenido de hidratos de carbono, las uniones hidrofóbicas o los puentes de hidrógeno tienen una proporción tal que favorecen su insolubilidad a bajas temperaturas.

En algunos estudios se demostró que la presencia de proteínas modificadas favorecía el proceso a través de una iniciación que al igual que en la precipitación salina, recibe el nombre de nucleación. Es así que, la participación de proteínas de peso molecular elevado y en especial aquellas de alto grado de polimerización, inducen la coprecipitación (coprecipitagogos).

En buena parte de los casos de crioglobulinemia esencial mixta se comprueba relación con la enfermedad por inmunocomplejos.

El principal poder lesivo de las crioglobulinas reside en los mecanismos secundarios a la deposición de éstas en órganos de choque circulatorio (riñón, piel, retina) con la consecuente fijación de complemento, quimiotaxis y cuadro inflamatorio. Una mayor sobrevida depende considerablemente de una participación menos comprometida por parte del riñón. El cuadro es de mayor complicación en aquellos pacientes con complejos inmunes circulantes.

En contraposición, las crioglobulinemias tipo I, en su mayoría de origen linfoproliferativo maligno, no presentan grandes efectos clínicos en lo que a criopatía se refiere, puesto que su actividad biológica es menor. Una probable razón de tal respuesta es que, generalmente, la presencia de la inmunoglobulina monoclonal difícilmente encuentre epítopo de reconocimiento por lo que no se desencadenan los procesos naturales antes mencionados.

En las crioglobulinemias de tipo II y III es mayor la asociación con enfermedades autoinmunes, hepatopatías, infecciosas y renales, quedando la mitad de los casos encuadrados en un grupo que recibe el nombre de *Crioglobulinemia Esencial Mixta*.

TRATAMIENTO

Además del tratamiento sintomático con analgésicos para el dolor, antihistamínicos para la urticaria, etc., el paciente debe evitar la exposición al frío y las permanencias prolongadas en posición ortostática. Esta prevención resultará insuficiente en muchos de los pacientes que, además, padecen enfermedad por complejos inmunes.

Cuando la enfermedad de base no puede resolverse, la plasmaféresis, la crioféresis y la quimioterapia combinada con corticoides, son paliativos eficaces.

Se han reportado algunos resultados beneficiosos al utilizar interferón alfa en pacientes con crioglobulinemia y virus de la hepatitis C.

LABORATORIO

Metodología para la investigación de crioglobulinas

La extracción de sangre debe ser de un volumen importante (15 a 20 ml). Esta se volcará en tubos limpios y pre-calentados a 37°C. La coagulación deberá hacerse a la misma temperatura durante 2 hs y se debe separar evitando el enfriamiento.

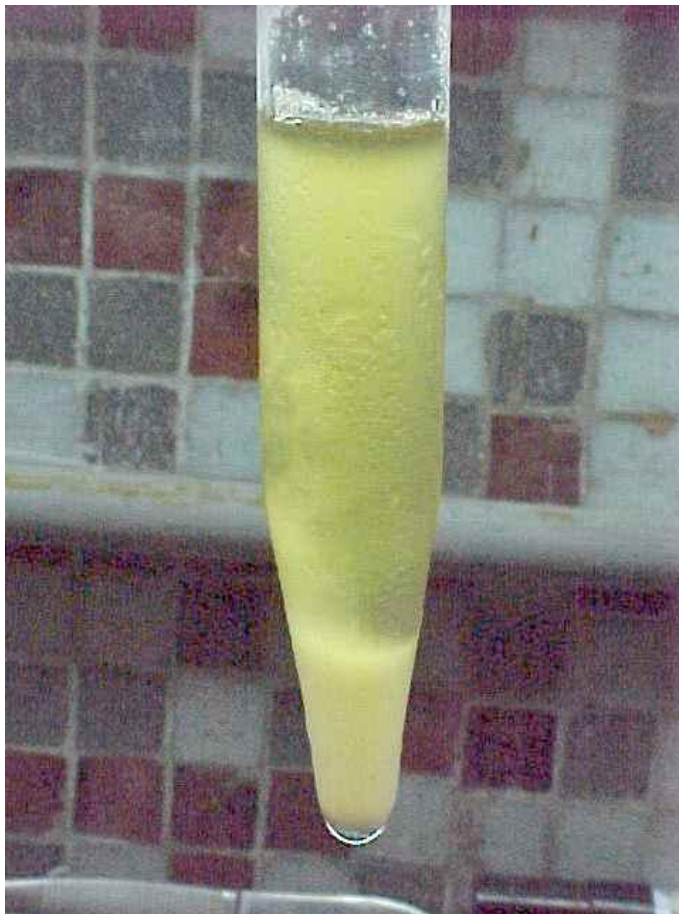
A continuación, se sugiere realizar una nueva centrifugación a fin de eliminar todo resto celular. Si no se trabajó en condiciones estériles, es conveniente agregar algún conservante (N₃Na 0,1%).

Guardar en la heladera a 4°C y observar diariamente hasta cumplir una semana. La aparición de un precipitado, aún en cantidades de vestigios, debe informarse. Sólo después de haber cumplido la semana realizar la prueba de la redisolución, propiedad que debe demostrar el precipitado para ser considerado crioglobulina.

El enturbiamiento provocado por proteínas desnaturalizadas, desarrollo bacteriano debido a contaminación y filamentos de fibrina por coagulación incompleta puede llevar a una incorrecta interpretación.

Recomendación: Tener en cuenta que la presencia de crioglobulinas puede interferir seriamente a distintas determinaciones bioquímicas, tales como los recuentos celulares automatizados, la determinación cuantitativa de proteínas, en especial inmunoglobulinas, reacciones inmunológicas, factores de complemento, etc.

Recíprocamente, encontrar resultados aberrantes en el conteo hematológico, valores de eritrosedimentación muy altos, C1q y C4 muy bajos con C3 normales, halos de difusión muy compactos en la inmunodifusión radial, proteinograma sérico con anormalidades tales como presencia de componentes monoclonales o improntas de siembras muy visibles, son todos indicadores sospechosos de la presencia de crioglobulinas, por lo que debería sugerirse su investigación sobre una nueva muestra adecuadamente obtenida.



Precipitación en frío



Redisolución a 37°C

	TIPO I	TIPO II	TIPO III
Composición	Ig G, Ig A, Ig M MONOCLONALES	MONOCLONAL Ig G, Ig A, Ig M POLICLONAL Ig G	POLICLONAL
Características biológicas	AUTOAGREGACION	MONOCLONAL ↓ Factor	POLICLONAL ↓ Factor
Características patológicas	Histología del tejido de las Células B	- Vasculitis - Expansión	
Asociación clínica	MIELOMA MACROGLOBULINEMIA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA	INFECCIONES ENFERMEDADES AUTOINMUNES	

Manifestaciones clínicas

- Decaimiento
- Artralgias
- Neuropatía periférica
- Asociadas a la exposición al frío:
 - en general dermatológicas -en extremidades-
 - urticaria por frío
 - úlceras miembros inferiores
 - fenómeno de Raynaud
 - púrpura

Compromiso pulmonar

- Hemoptisis
- Derrame pleural
- Enfermedad intersticial
- Fibrosis
- Asma

Compromiso renal

- Proteinuria
- Síndrome Nefrótico
- Insuficiencia renal
- Acidosis tubular
- Necrosis papilar

Compromiso hepático

Dedos en forma de tambor

Bibliografía

- Bresciani, Pablo. INFIBIOC – FFyB – UBA. Módulo Proteínas en Especialización en Bioquímica Clínica – UBA 1998.
- Alejandre, Mariel. INFIBIOC – FFyB – UBA. "Actualización en el estudio de las Disproteinemias" Colegio Bioquímico del Chaco 2012.