

La piel en el contexto de la medicina y sus especialidades

Crioglobulinemia

Cryoglobulinemia

Natalia Fernández-Chico * y **Miquel Ribera Pibernat**

Servicio de Dermatología, Hospital Universitari de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se pueden encontrar en el plasma, aisladas o formando complejos inmunitarios, y precipitan a temperaturas inferiores a los 37 °C. Ciertas infecciones y enfermedades reumáticas o hemáticas pueden acompañarse de la presencia de estas proteínas en el suero, lo que da lugar a las crioglobulinemias. En ocasiones, estas pasan inadvertidas por completo por ser asintomáticas, pero otras veces pueden aparecer determinadas manifestaciones clínicas en diversos órganos y sistemas, entre ellos la piel.

Clasificación

Las crioglobulinemias se clasifican clásicamente según la composición de sus crioglobulinas en tres subtipos: I, II y III. En la crioglobulinemia de tipo I, las crioglobulinas se encuentran formadas por un solo subtipo de inmunoglobulina, con más frecuencia IgM, aunque también IgG, IgA o incluso cadenas ligeras. En las crioglobulinemias tipos II y III o crioglobulinemias mixtas (CM), las crioglobulinas son complejos inmunitarios formados por IgG policlonal e IgM monoclonal (tipo II) o policlonal (tipo III) respectivamente. La IgM se comporta como autoanticuerpo y exhibe actividad de factor reumatoide (FR). Con técnicas de laboratorio más sensibles se han detectado otros tipos de crioglobulinas además de las anteriores (tipo II-III). Estas aparecen en formas intermedias de CM o en formas evolutivas o de transformación entre una crioglobulinemia tipo III y una tipo II (tabla 1)¹.

Epidemiología y etiología

La prevalencia global de las crioglobulinemias no ha sido establecida hasta el momento. En cuanto a la etiología, hay una variedad de trastornos inmunitarios, hemáticos, neoplásicos e infecciosos que pueden asociarse a su aparición. Con mucha diferencia, la crioglobulinemia más frecuente es la tipo II, que representa un 50-60% de los casos² y en el pasado se conocía como crioglobulinemia esencial. Su relación con la infección por el VHC quedó manifiesta con el descubrimiento del virus a principios de los años noventa^{3,4} y se calcula que en el área mediterránea el 90% de los pacientes con CM se encuentran infectados por dicho agente infeccioso. El VHC, por lo tanto, se relaciona habitualmente con la crioglobulinemia tipo II y, menos frecuentemente, con la III. No obstante, existen otras causas de CM, como ciertas infecciones (VIH, VHB, etc.) o enfermedades autoinmunitarias (LES, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica)⁵. La crioglobulinemia tipo I corresponde a un 10-15% de los pacientes con crioglobulinemia y puede encontrarse en el contexto de determinados trastornos linfoproliferativos, como la macroglobulinemia de Waldenström, el mieloma múltiple o la leucemia linfática crónica².

Crioglobulinemia mixta y VHC

La infección por el VHC afecta a mecanismos inmunológicos fundamentales y predispone a la aparición de trastornos autoinmunitarios y linfoproliferativos. Entre ellos, el principal y más frecuente es la crioglobulinemia tipo II, pero existen

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nfernandezc@tauli.cat (N. Fernández-Chico).

Tabla 1 – Clasificación y características clinicopatológicas de las crioglobulinemias.

	Composición	Histopatología	Asociaciones
Tipo I	Ig monoclonal (habitualmente IgM)	Alteraciones correspondientes a la enfermedad subyacente	Procesos linfoproliferativos: MM, MW, LLC, LNH
Tipo II	IgM monoclonal con actividad FR y IgG policlonal	Vasculitis leucocitoclástica	Infecciones: sobre todo VHC
		Infiltración por linfocitos B	
Tipo II-III	IgM oligoclonal con actividad FR o formadas por IgM policlonal/monoclonal	Vasculitis leucocitoclástica	Muy raramente es «esencial»
		Infiltración por linfocitos B	Procesos linfoproliferativos
		Vasculitis leucocitoclástica	Enfermedades autoinmunitarias
		Infiltración por linfocitos B	Muy raramente es «esencial»
Tipo III	Ig policlonales mixtas con actividad FR en uno de los componentes policlonales (habitualmente IgM)	Vasculitis leucocitoclástica	Procesos linfoproliferativos
		Infiltración por linfocitos B	Enfermedades autoinmunitarias
			Muy raramente es «esencial»
			Infecciones: sobre todo VHC
			Más frecuente enfermedades autoinmunitarias
			Raramente es «esencial»

FR: factor reumatoide; LLC: leucemia linfática crónica; LNH: linfoma no hodgkiniano; MM: mieloma múltiple; MW: macroglobulinemia de Waldström; VHC: virus hepatitis C. Modificado de: Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:25.

otros como la glomerulonefritis membranoproliferativa, el síndrome seco, la artritis reumatoide o algunos linfomas no hodgkinianos, por citar sólo algunos².

La incidencia estimada de CM en pacientes infectados por el VHC varía enormemente en función de las series entre el 10 y el 70%⁵. No obstante, parece ser que es más frecuente en los pacientes con mayor tiempo de evolución de la infección. La CM es mucho más prevalente en el sur de Europa que en el norte de Europa o en Estados Unidos, de manera que el 60% de los pacientes europeos infectados por el VHC tienen crioglobulinemia mixta, mientras que la prevalencia es bastante menor en Estados Unidos^{6,7}. Algunos estudios realizados en Italia, Francia y China demostraron una asociación con ciertos alelos del HLA como el DRB1*11, DR3, DR5 y DR6⁸, pero en estudios realizados en Japón no se pudo demostrar ninguna asociación significativa entre el HLA y la existencia de CM⁹.

Etipatogenia; el papel del VHC

Como se ha comentado, la infección crónica por el VHC conduce a alteraciones cruciales en determinados mecanismos inmunológicos, con la consecuente acumulación de complejos inmunitarios circulantes y la aparición de fenómenos autoinmunitarios. El hecho fundamental en la CM parece ser la expansión clonal, estimulada directamente por el virus, de linfocitos B con expresión de FR en el hígado, ganglios linfáticos y sangre periférica, de manera que se la considera un trastorno linfoproliferativo¹⁰. Lo que no está claro es por qué mecanismos los linfocitos B inician su desregulación en el contexto de la infección. Sea como fuere, la producción de IgM con actividad FR por esos linfocitos conduciría a la formación de complejos inmunitarios crioprecipitables formados por esta inmunoglobulina, el core del virus e IgG específicas anti-core. El enorme complejo inmunitario resultante tendría la

capacidad de unirse de forma específica a las células endoteliales a través del receptor C1q, con la consecuente activación de la cascada del complemento y la producción de una vasculitis¹¹.

Clínica

Las manifestaciones clínicas de las crioglobulinemias son muy heterogéneas y variadas. En el caso de la crioglobulinemia tipo I, que es asintomática en muchas ocasiones¹², lo más frecuente es que aparezca acroclanosis, fenómeno de Raynaud o gangrena secundarios a alteraciones en la microcirculación².

La tríada clínica clásica de la CM es la presencia de púrpura, artralgias y astenia¹³, y el sustrato histopatológico es el de una vasculitis leucocitoclástica de vasos de pequeño-mediano calibre. No obstante, aunque típica, esta tríada es rara y muchos de los pacientes con CM se encuentran asintomáticos o se presentan sólo con púrpura palpable, en la mayoría de los casos transitoria. En este sentido, estas crioglobulinemias se clasifican en el grupo de las vasculitis de pequeño vaso, junto con la vasculitis leucocitoclástica o la púrpura de Schönlein-Henoch. De este modo, bajo el sustrato de una vasculitis, pueden aparecer múltiples manifestaciones clínicas secundarias a la afección de otros órganos diana, como riñones, sistema nervioso periférico o tracto gastrointestinal, y también pueden aparecer linfadenopatías generalizadas¹⁴. Por otro lado, en caso de que haya gran cantidad de crioglobulinas circulantes, pueden aparecer manifestaciones clínicas secundarias a un síndrome de hiperviscosidad. Además, en el contexto de una CM, es posible el desarrollo de neoplasias como el hepatocarcinoma o el carcinoma papilar de tiroides¹² y de procesos linfoproliferativos secundarios a la expansión y estimulación crónica de los linfocitos B¹⁵. A continuación se revisan las manifestaciones clínicas de la CM (tabla 2).

Tabla 2 – Manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia mixta.

Manifestación	Frecuencia (%)
Púrpura	98
Debilidad	98
Artralgias	91
Neuropatía periférica	81
Afección hepática	73
Síndrome seco	51
Fenómeno de Raynaud	32
Afección renal	31
Linfoma no hodgkiniano	11
Artritis (no erosiva)	8
Hepatocarcinoma	3

Modificado de: Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:25.

Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas son la manifestación clínica más frecuente de la CM¹², de manera que las formas leves de la enfermedad suelen cursar con afección cutánea en ausencia de enfermedad sistémica. En la piel, las tres lesiones más típicas son la púrpura palpable (fig. 1), la pigmentación reticulada y la vasculitis urticarial (fig. 2). Con mucho, la púrpura palpable intermitente es la lesión que se observa con más frecuencia (el 90% de los casos sintomáticos)², de intensidad y extensión muy variables, y que suele representar la primera manifestación de la enfermedad. Por lo general, las lesiones se encuentran localizadas en la región distal de las extremidades inferiores y suelen aparecer en las últimas horas del día coincidiendo con la bipedestación o sedestación prolongadas¹⁶. Como consecuencia de los brotes repetidos, y como ya se ha señalado, los pacientes con CM acaban presentando áreas persistentes de dermatitis ocre o pigmentación reticulada. Otras lesiones que pueden observarse en los individuos afectos son úlceras de evolución tórpida localizadas en las piernas y zonas maleolares (fig. 3), púrpura retiforme, fenómeno de Raynaud, urticaria a frigore¹⁷, acrocanosis y úlceras isquémicas o gangrena en las zonas acras de los dedos¹⁴ (fig. 4). Existen otras formas más graves de la



Figura 1 – Púrpura palpable en extremidades inferiores.



Figura 2 – Vasculitis urticarial en una paciente con CM.



Figura 3 – Úlceras cutáneas en una paciente con CM tipo II.

enfermedad, con afección vasculítica difusa de la piel y de dos o más órganos internos, también por la propia vasculitis, pero son mucho más raras. En estos casos las lesiones en la piel denotan también mayor gravedad y suelen consistir en úlceras hemorrágicas y necrosis².

El sustrato histopatológico es el de una vasculitis leucocitoclástica de vasos de pequeño o mediano calibre y, en ocasiones, se pueden encontrar crioprecipitados intramurales PAS positivos (fig. 5). Mediante inmunofluorescencia directa, es posible observar depósitos de IgM-FR, IgG y C3 en la pared de los vasos afectos¹⁴.

Manifestaciones reumáticas

Los pacientes con crioglobulinemia mixta suelen presentar artralgias y en ocasiones mialgias, pero es relativamente rara la existencia de una artritis franca². Sobre todo afecta a las manos, las rodillas y los codos y puede asociarse a la exposición al frío¹⁴. Asimismo, la mitad de ellos aquejan xerostomía y xeroftalmia, aunque sólo un mínimo porcentaje cumple los criterios para el diagnóstico de síndrome de Sjögren¹².



Figura 4 – Fenómenos de isquemia acral en una paciente con CM.

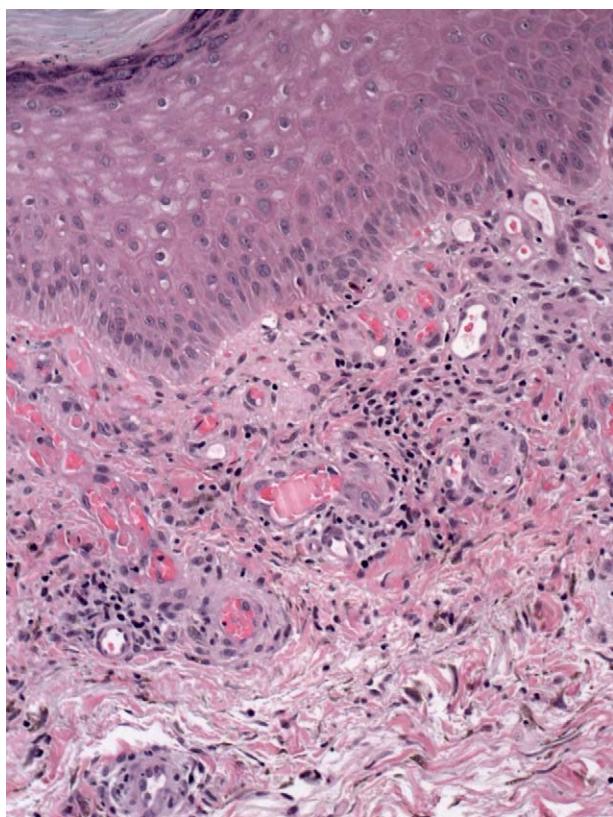


Figura 5 – Imagen microscópica con presencia de crioprecipitados intramurales.

Manifestaciones neurológicas

Con frecuencia se encuentra una neuropatía periférica en el curso de la CM. En la mayoría de los casos, se presenta en forma de una neuropatía sensitiva de intensidad leve-moderada, que cursa con parestesias, dolor o sensación de quemazón, localizada con frecuencia en las extremidades inferiores y que se suele exacerbar por la noche¹². La incidencia de este tipo de neuropatía, afectando a las piernas y en forma de dolor, parestesias y debilidad muscular, alcanza al 60% de los casos². El curso suele ser insidioso y progresivo, y

los síntomas son rebeldes a la mayoría de los tratamientos ensayados¹⁸. El sustrato histopatológico parece ser una vasculitis de los *vasa nervorum*, pero también parece que hay daño directo del nervio, mediado por mecanismos inmunitarios².

Existen otras manifestaciones neurológicas que se han asociado a la enfermedad, aunque con frecuencia mucho menor. Entre ellas destacan los trastornos sensitivomotores como traducción de una mononeuritis asimétrica y también la afección del sistema nervioso central, que parece haberse demostrado, dada la alta frecuencia de alteraciones observadas mediante RM¹⁹.

Manifestaciones renales

La enfermedad renal afecta aproximadamente al 30% de los pacientes y es una de las causas más importantes de morbilidad². La lesión renal condiciona el pronóstico en la CM y aparece en la mayoría de los casos en forma de una glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. Se trata de una forma de glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos y caracterizada por una proliferación mensangial endocapilar, vasculitis de arterias renales de pequeño y mediano calibre y el depósito de IgM, IgG y C3 en el glomérulo, entre otros. Desde el punto de vista clínico, aparece en forma de proteinuria, elevación de la creatinina sérica e insuficiencia renal progresiva^{20,21}.

Manifestaciones pulmonares

De manera anecdótica, se ha observado algún caso de alveolitis subclínica en pacientes con CM al realizar lavados broncoalveolares. Esto puede predisponer a una mayor susceptibilidad a infecciones bronquiales y, mucho más raramente, a una fibrosis pulmonar intersticial²².

Trastornos endocrinos

Hay una serie de trastornos endocrinos que parecen ser más frecuentes en los pacientes con CM que en la población general. Entre ellos se encuentran la tiroiditis autoinmunitaria, el hipotiroidismo subclínico y las neoplasias de tiroides¹².

Linfoma B

Se trata de la neoplasia que con más frecuencia puede complicar el curso de la CM, por lo general en estadios avanzados¹². Al parecer el desarrollo de estos trastornos linfoproliferativos estaría en relación con la expansión de linfocitos B y los infiltrados presentes en el hígado o la médula ósea de los pacientes con esta enfermedad. Durante bastante tiempo, a diferencia de los linfomas francos, estas proliferaciones linfoides pueden permanecer sin modificación alguna, de manera que se propuso el término trastornos linfoproliferativos monotípicos de significado incierto (*monotypic lymphoproliferative disorder of undetermined significance [MLDUS]*) para referirse a ellas. No obstante, durante el curso de una CM, puede desarrollarse un verdadero linfoma de células B, que debe sospecharse con la desaparición de las crioglobulinas y el FR en suero y la existencia de valores anormalmente altos de

C4^{15,23}. Asimismo, en un estudio publicado recientemente, se ha visto que niveles bajos de gammaglobulina se asociarían también con la existencia de un linfoma²⁴.

Otras neoplasias

Las dos neoplasias sólidas que con más frecuencia pueden desarrollarse en estos pacientes son el hepatocarcinoma y el carcinoma papilar de tiroides¹². En este sentido, la CM debe considerarse un síndrome paraneoplásico, de manera que los pacientes deben ser monitorizados adecuadamente para poder establecer el diagnóstico de estas potenciales complicaciones lo antes posible²⁵.

Diagnóstico

En ausencia de unos criterios diagnósticos aceptados universalmente, el hallazgo de crioglobulinas mixtas circulantes y valores bajos de C4 en el suero de un paciente con púrpura debe hacer sospechar la existencia de este síndrome. La demostración de una vasculitis leucocitoclástica de vasos de pequeño o mediano calibre en una biopsia cutánea de una lesión reciente constituye el sustrato histopatológico típico de la enfermedad. En la [tabla 3](#) se recogen los criterios de clasificación de la crioglobulinemia mixta propuestos por el grupo italiano para el estudio de la crioglobulinemia¹².

Técnica de obtención de la muestra para la determinación de las crioglobulinas

La extracción de sangre para el estudio de las crioglobulinas debe realizarse en unas condiciones determinadas. Por ello, en la mayoría de los hospitales y centros de salud, estas extracciones se realizan en días concretos. La muestra obtenida mediante punción venosa debe precalentarse a unos 37 °C. Posteriormente el suero se separa mediante centrifugación y se mantiene en la nevera a una temperatura de 4 °C¹⁴. A los 7 días, puede realizarse la determinación del criocrito y el estudio y la caracterización de las crioglobulinas¹².

Diagnóstico diferencial

En ocasiones el diagnóstico de CM puede ser difícil por el gran polimorfismo clínico y la similitud con otros trastornos inmunitarios que pueden asociarse a la infección por el VHC en ausencia de CM. Este es el caso de otras enfermedades

sistémicas con positividad de FR, como la artritis reumatoide (AR) o el síndrome de Sjögren primario (SS)¹². Para el diagnóstico diferencial con la AR, cabe recordar, como ya se ha señalado, que los pacientes con CM suelen presentar artralgias y no artritis erosiva. La determinación de los anticuerpos antípéptido citrulinado, marcador de la AR clásica, puede ser de mucha utilidad²⁶. Por otro lado, la mitad de los pacientes con CM aquejan xerostomía y xeroftalmia, pero la mayoría de ellos no cumplen los criterios para el diagnóstico de SS primario. Por ejemplo, es rara la presencia de anticuerpos anti-Ro/La en la CM, así como los hallazgos histopatológicos típicos en las biopsias de la glándula salival. Además, recientemente se propuso que la presencia de la infección por el VHC se debía considerar criterio de exclusión para el diagnóstico de SS primario²⁷.

Pronóstico

El curso de la CM es impredecible y está muy influido por la existencia de enfermedades subyacentes, las complicaciones que pueden ir apareciendo y la respuesta a los diversos tratamientos. El pronóstico es peor en los pacientes con afección renal, procesos linfoproliferativos, neoplasias o insuficiencia hepática, y se estima que la supervivencia media es de aproximadamente un 50-60% a los 10 años tras el diagnóstico. A todos los pacientes afectos de CM, debe efectuarse un seguimiento estricto y monitorización de las potenciales complicaciones vitales¹⁶.

Tratamiento

El abordaje terapéutico de los pacientes con CM es complejo y debe ser individualizado. En los casos de CM asociada a la infección por el VHC, el tratamiento de elección debe ser aquel que persiga la eliminación del virus y habitualmente se realiza con la combinación de interferón alfa y ribavirina. En los casos en que haya complicaciones graves que contraindiquen este tratamiento (p. ej., una neuropatía periférica grave), se pueden utilizar corticoides sistémicos, plasmaférésis, dietas bajas en antígenos o agentes inmunosupresores. En la CM «esencial», la ciclofosfamida y el rituximab siguen siendo los fármacos de primera línea.

En la práctica diaria, la gravedad de la clínica también determina directamente el abordaje terapéutico que se ha de llevar a cabo. Así, los pacientes con manifestaciones

Tabla 3 – Criterios de clasificación de los pacientes con crioglobulinemia mixta.

Criterio	Serológico	Patológico	Clínico
Mayores	Crioglobulinas mixtas; cifras de C4 bajas	Vasculitis leucocitoclástica	Púrpura
Menores	Factor reumatoide (+); VHC (+) o VHB (+)	Infiltrados clonales de linfocitos B (hígado o médula ósea)	Hepatitis crónica, glomerulonefritis membranoproliferativa, neuropatía periférica, úlceras cutáneas
Diagnóstico definitivo de crioglobulinemia mixta	1. Crioglobulinas mixtas en suero (\pm cifras de C4 bajas) + púrpura + vasculitis leucocitoclástica 2. Crioglobulinas mixtas en suero (\pm cifras de C4 bajas) + dos criterios clínicos menores + 2 criterios serológicos/ patológicos menores		

Modificado de: Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:25.

vasculíticas muy intensas deben ser tratados precozmente con altas dosis de corticoides, plasmaférésis, ciclofosfamida o rituximab. Por el contrario, los pacientes asintomáticos o con una púrpura transitoria no precisan de tratamiento alguno, a pesar de que puedan presentar concentraciones muy elevadas de crioglobulinas en el suero^{2,5,12}.

B I B L I O G R A F Í A

1. Ferri C, Zignego AL, Pileri S. Cryoglobulins (review). *J Clin Pathol*. 2002;55:4-13.
2. Morra E. Cryoglobulinemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;368-72.
3. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifer JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis*. 1990;162:569-70.
4. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Marzo E, Moretti A, et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9:621-4.
5. Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int*. 2009;76:818-24.
6. Kayali Z, Buckwold V, Zimmerman B, Schmidt W. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002;36:978-85.
7. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao E, Kramer J, El-Serag H, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA*. 2007;297:2010-7.
8. De Re V, Caggiari L, De Vita S, Mazzaro C, Lenzi M, Galli M, et al. Genetic insights into the disease mechanisms of type II mixed cryoglobulinemia induced by hepatitis C virus. *Dig Liver Dis*. 2007;39 Suppl1:S65-71.
9. Nagasaka A, Takahashi T, Sasaki T, Takimoto K, Miyashita K, Nakamura M, et al. Cryoglobulinemia in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection: host genetic and virological study. *J Med Virol*. 2001;65:52-7.
10. Curry M, Golden-Mason L, Doherty D, et al. Expansion of innate DC5 pos B cells expressing high levels of CD81 in hepatitis C virus infected liver. *J Hepatol*. 2003;38:642-50.
11. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:227-36.
12. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:25.
13. Meltzer M, Franklin E, Elias K, McCluskey R, Cooper N. Cryoglobulinemia: a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med*. 1966;40:837-56.
14. Lázaro AC, Conde M, Del Prado ME. Crioglobulinemia mixta en el syndrome de Sjögren primario. *Piel*. 2004;19:503-8.
15. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto, Modolo ML, Ceselli S, Mazzi G, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 1994;84: 3047-53.
16. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features, and survival in 231 patients. *Sem Arthritis Rheum*. 2004;33:355-74.
17. Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Austen K. *Dermatología en medicina general* 4.^a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1997. p. 2110.
18. Ammendola A, Sampaolo S, Ambrosone L, Ammendola E, Ciccone G, Migliaresi S, et al. Peripheral neuropathy in hepatitis-related mixed cryoglobulinemia: electrophysiologic follow-up study. *Muscle Nerve*. 2005;31:382-5.
19. Casato M, Saadun D, Marchetti A, Limal N, Picq C, Pantano P, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol*. 2005;32:484-8.
20. Johnson R, Gretch D, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Eng J Med*. 1993;328:465-70.
21. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1998;54:650-71.
22. Manganelli P, Salaffi F, Suabico S, Carotti M, Cervini C, Consigli G, et al. Bronchoalveolar lavage in mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *Br J Rheumatol*. 1996;35:978-82.
23. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller N. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci*. 2004;95:745-52.
24. Geri G, Terrier B, Semoun O, Saadoun D, Sène D, Charlotte F, et al. Surrogate markers of B cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinaemia vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep 27 [Epub ahead of print].
25. La Civita L, Zignego A, Monti M, Longombardo G, Pasero G, Ferri C. Mixed cryoglobulinemia as a possible preneoplastic disorder. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1859-60.
26. Wener M, Hutchinson K, Morishima C, Gretch DR. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2305-8.
27. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, De la Red G, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren's syndrome: a clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:1-8.