



TRATAMIENTO DE LA VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA ASOCIADA AL VIRUS DE LA HEPATITIS C

EMMA GARCÍA-MELCHOR Y ALEJANDRO OLIVÉ MARQUÉS

Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias y Pujol. Badalona. España.

RESUMEN

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan a temperaturas inferiores a 37 °C y se redissuelven con el calentamiento. Su capacidad de formar inmunocomplejos hace que se depositen en los vasos sanguíneos, activen el complemento y den lugar a lo que se conoce como vasculitis crioglobulinémica. Hay 3 tipos de crioglobulinas, y de ellos el tipo II, o crioglobulinemia mixta, se asocia en más del 80% con la infección del virus de la hepatitis C. El conocimiento de esta asociación ha supuesto un cambio en las estrategias terapéuticas de esta vasculitis, ya que ha pasado a considerarse una manifestación extrahepática de esta infección. Por tanto, actualmente la eliminación del virus es el objetivo del tratamiento con fármacos como el interferón y la ribavirina. En pacientes resistentes a los tratamientos convencionales se están utilizando nuevos agentes, como el rituximab, el infliximab o el micofenolato mofetilo. La consecución de una vacuna eficaz contra el VHC probablemente disminuirá de forma drástica los casos de esta vasculitis.

Palabras clave: Vasculitis. Vasculitis crioglobulinémica. Crioglobulinemia mixta. Virus de la hepatitis C. Rituximab. Interferón. Micofenolato mofetilo.

ABSTRACT

Cryoglobulins are immunoglobulins that precipitate at temperatures below 37 °C and redissolve on rewarming. These immunoglobulins can form immune complexes that precipitate in blood vessels, activate complement and cause cryoglobulinemic vasculitis. Cryoglobulinemia is classified into three serological subsets; of these, type II, or mixed cryoglobulinemia, is associated with hepatitis C virus (HCV) infection in more than 80% of cases. The discovery of this association has changed therapeutic strategies in cryoglobulinemic vasculitis, which is now considered an extrahepatic manifestation of HCV infection. Therefore, the main therapeutic approach currently consists of antiviral therapies such as interferon or ribavirin. In patients refractory to these treatments, new agents such as rituximab, infliximab and mycophenolate mofetil are being used. The development of an effective vaccine against HCV would drastically reduce the number of cases of this form of vasculitis.

Key words: Vasculitis. Cryoglobulinemic vasculitis. Mixed cryoglobulinemia. Hepatitis C virus. Rituximab. Interferon. Mycophenolate mofetil.

INTRODUCCIÓN

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas (Ig) circulantes que precipitan a temperaturas inferiores a 37 °C y se redissuelven con el calentamiento¹.

Según el tipo de inmunoglobulina detectada en suero, pueden diferenciarse 3 grupos:

– *Crioglobulinemia tipo I.* Es una inmunoglobulina monoclonal que se asocia a proliferaciones clonales de células plasmáticas como el mieloma múltiple o la macroglobulinemia de Waldenstrom.

– *Crioglobulinemia tipo II.* También recibe el nombre de crioglobulinemia mixta. Hay una inmunoglobulina G (IgG) policlonal y una IgM monoclonal con

actividad factor reumatoide, es decir, contra la fracción constante de la IgG. En la mayor parte de los casos se asocia a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

– *Crioglobulinemia tipo III.* Tanto la IgG como la IgM son policlonales, aparecen en contexto de trastornos inflamatorios crónicos, autoinmunes, procesos linfoproliferativos y también asociadas al VHC (tabla 1).

Es importante tener en cuenta que la presencia de crioglobulinas en sangre no siempre produce fenómenos vasculíticos. Un ejemplo de ello son los pacientes con infección crónica por VHC: en un 40-50% se objetivan crioglobulinas en suero, pero menos del 5% desarrollarán una vasculitis crioglobulinémica.

Tabla 1>

Criterios de clasificación para vasculitis crioglobulinémica¹

Criterios	Serológicos	Anatomopatológicos	Clínicos
Mayores	Crioglobulinemia mixta C4 bajo	Vasculitis leucocitoclástica	Púrpura
Menores	FR +	Infiltrados de células B clonales (hígado y/o médula ósea)	Hepatopatía crónica
	VHC+		GNMP
	VHB+		Neuropatía periférica
			Úlceras cutáneas

FR: factor reumatoide; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

Vasculitis crioglobulinémica "definida":

- Crioglobulinemia mixta (+/- C4 bajo) + púrpura + vasculitis leucocitoclástica.
- Crioglobulinemia mixta (+/- C4 bajo) + 2 criterios menores clínicos + 2 criterios menores serológicos/anatomopatológicos.

Tabla 2>

Características epidemiológicas, clínicas y serológicas de los pacientes con vasculitis crioglobulinémica²

Proporción varón/mujer	3
Edad media al diagnóstico (años)	56,4 ± 11,2
Púrpura	98%
Debilidad	100%
Artralgias	98%
Artritis	7%
Fenómeno de Raynaud	48%
Síndrome seco	53%
Úlceras cutáneas	22%
Neuropatía periférica	80%
Afectación hepática	77%
Afectación renal	30%
Afectación pulmonar	2%
Vasculitis difusa	6,2%
Síndrome de hiperviscosidad	0,5%
Linfoma de células B	10%
Carcinoma hepatocelular	3,3%
Carcinoma tiroidal	1%
Cociente crioglobulinemia II/III	2
Criocrito (%)	4,4 ± 11,7
Factor reumatoide positivo	98%
C4 (mg%) (normal 20-60)	11 ± 7,7
C3 (mg%l) (normal 90-180)	100 ± 28
Autoanticuerpos	56%
Anticuerpos anti-VHC +/- ARN	92%
Anticuerpos anti-VHB	42%
HBsAg	9%

Autoanticuerpos: anticuerpos antinucleares (ANA), contra antígenos extraíbles del núcleo (ENA), anticuerpos antimitocondriales (AMA), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA).

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA Y VIRUS DE LA HEPATITIS C

La tríada clásica de síntomas de la vasculitis crioglobulinémica (púrpura, astenia y artralgias) fue descrita por primera vez en 1966 por Meltzer y Franklin², quienes aplicaron inicialmente a esta entidad el nombre de crioglobulinemia mixta esencial, por no conocerse su causa. En los años ochenta se identificó el VHC y se observó que más del 80% de los pacientes con crioglobulinemia mixta estaba infectado por este virus³, considerándose el principal factor etiológico asociado a esta vasculitis. El término de crioglobulinemia mixta esencial ha quedado relegado a los pocos casos en los que no se conoce la causa.

El VHC induce por varios mecanismos una proliferación clonal de células B, que producirá crioglobulinas, que bien por unión a partículas del VHC o por agregación entre ellas se depositarán en los vasos sanguíneos, activarán al complemento y darán lugar a vasculitis, que suele afectar a vasos de pequeño y mediano calibre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA CRIOGLOBULINEMIA MIXTA

Esta vasculitis tiene un gran polimorfismo, y puede haber desde formas leves hasta otras graves que comprometen la vida del paciente (tabla 2)².

La tríada clásica consiste en astenia, afectación articular en forma de artralgias o artritis y púrpura palpable cutánea. Las manifestaciones cutáneas se



deben a vasculitis leucocitoclástica de los pequeños vasos de la piel y comprenden púrpura palpable, fenómeno de Raynaud, úlceras, livedo reticularis y lesiones isquémicas en regiones acras (fig. 1). La afectación articular se manifiesta en forma de artralgias o artritis no erosiva.

La xerostomía y la xeroftalmia se presentan en aproximadamente el 50% de los pacientes, probablemente porque el VHC no sólo es hepatotropo y linfotropo sino que también presenta sialotropismo. Además, hay un solapamiento entre pacientes con vasculitis crioglobulinémica y síndrome de Sjögren, de manera que en algunos casos es difícil diferenciar estas 2 entidades.

La manifestación neurológica más frecuente es la neuropatía periférica con afectación sensitiva leve, si bien en algunos pacientes puede aparecer afectación motora brusca en forma de mononeuritis múltiple. La afectación del sistema nervioso central es excepcional.

En el 20% de los pacientes se describe afectación renal en el momento del diagnóstico, y en aproximadamente el 35-60% aparece a lo largo de la evolución. Suele ser asintomática, en forma de proteinuria o sedimento patológico, y la evolución a síndrome nefrótico e insuficiencia renal es menos frecuente. En la biopsia renal el hallazgo más frecuente es una glomerulonefritis membranoproliferativa en la que se observa un engrosamiento de la membrana basal glomerular, con proliferación celular especialmente de macrófagos. Como hallazgos específicos de la crioglobulinemia mixta se describen trombos intraluminales en las asas vasculares, que corresponden al crioprecipitado, y en los que algunos estudios han identificado partículas del VHC. En la inmunofluorescencia indirecta se observan los depósitos difusos de IgM en las asas capilares, y el microscopio electrónico muestra depósitos subendoteliales paralelos en forma rectilínea (fingerprints). No hay depósitos subepiteliales debido a que el tamaño de las crioglobulinas es demasiado grande para atravesar la membrana basal glomerular.

En estos pacientes se puede observar un trastorno linfoproliferativo benigno que consiste en la infiltración de linfocitos con factor reumatoide en su superficie en el hígado, el bazo y la médula ósea, que puede evolucionar a linfoma no hodgkiniano de células B en un pequeño porcentaje de los casos.

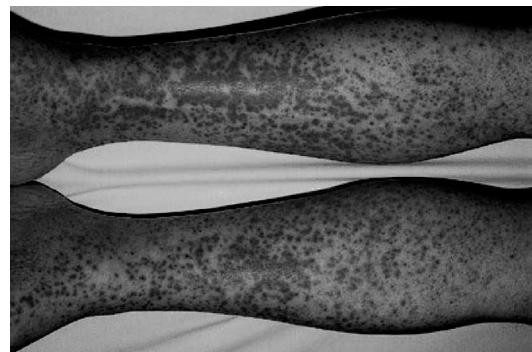


Figura 1>

Púrpura palpable cutánea.

Otras manifestaciones menos frecuentes son: parotidomegalia, linfadenopatías generalizadas, dolor abdominal secundario a vasculitis de vasos mesentéricos, fibrosis pulmonar intersticial, síndrome de hiperviscosidad, disfunción de glándulas endocrinas (tiroides, páncreas y gónadas) y solapamiento con otras vasculitis.

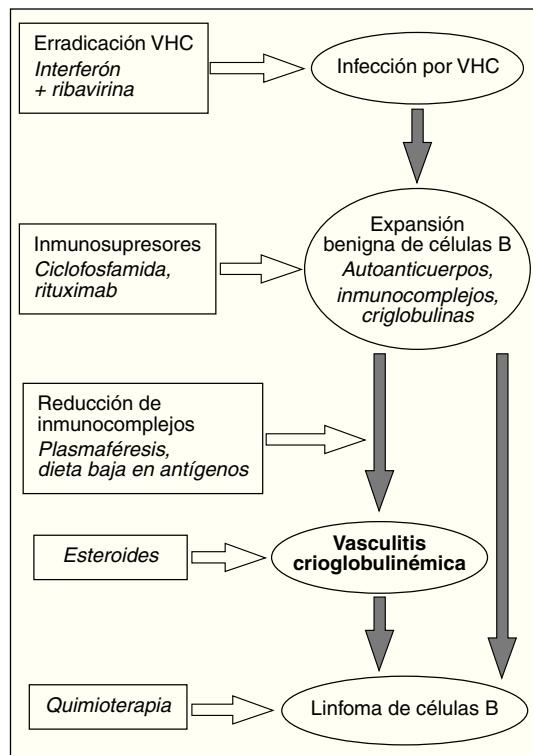
TRATAMIENTO

Hay que destacar el cambio que supuso el descubrimiento de la asociación entre el VHC y esta vasculitis en la aproximación terapéutica. Anteriormente se utilizaban tratamientos agresivos tales como glucocorticoides e inmunosupresores, que tienen el inconveniente de aumentar la replicación viral. Con el conocimiento de esta asociación, la crioglobulinemia ha pasado a considerarse una manifestación extrahepática del VHC, por lo que el tratamiento debe ir encaminado a la eliminación del virus. El tratamiento antiviral ha ido evolucionando de forma escalonada: se inició con el interferón en monoterapia, posteriormente se asoció a ribavirina y actualmente el tratamiento de elección consiste en interferón pegilado asociado a ribavirina (fig. 2).

Tratamiento antiviral

Interferón

El interferón es una proteína sintetizada por células infectadas por virus. Debe su nombre a que “interfiere” en la replicación viral. De los 3 tipos de interferón (α , β y γ), el $\alpha 2$ es el que se utiliza para el

**Figura 2>**

Etiopatogenia de la vasculitis crioglobulinémica asociada al VHC y abordajes terapéuticos¹.

tratamiento. El interferón se aprobó para su uso en la infección por VHC en 1990. Su administración es subcutánea, a dosis de 3 millones de unidades 3 veces por semana durante 12-18 meses⁴. Son candidatos al tratamiento los pacientes con hepatopatía crónica y transaminasas elevadas o manifestaciones extrahepáticas.

No está indicado en pacientes con valores persistentemente normales de transaminasas, cirrosis hepática descompensada (ascitis, hemorragia digestiva alta por varices o encefalopatía), valores de hemoglobina menores de 12 g/dl, leucocitos menores de $3 \times 10^9/l$, cifras de plaquetas menores de $80 \times 10^9/l$, enfermedad psiquiátrica previa o trastornos convulsivos, cardiopatía isquémica, vasculopatía importante y enfermedades de origen inmuno-lógico, sobre todo lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, debido a que el tratamiento con interferón se ha asociado a brotes de estas enfermedades. Se habla de respuesta virológica sostenida cuando, pasados 6 meses de la finalización del tratamiento, el ARN del VHC es negativo.

El inconveniente del tratamiento con interferón en monoterapia es que se asocia con pocos respondedores y altas tasas de recidiva al finalizar el tratamiento⁵, y se obtienen mejores resultados con la asociación de ribavirina.

Interferón y ribavirina

La ribavirina es un análogo del nucleósido guanosina, que actúa contra los virus ADN y ARN. Aunque la ribavirina en monoterapia puede disminuir la inflamación hepática y los valores de transaminasas, se obtienen mejores resultados con la asociación a interferón. Se administra por vía oral a dosis de 800-1.200 mg/día. Hay que tener en cuenta que la ribavirina está contraindicada en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min⁶.

Kjaergard et al⁷ realizaron una revisión de estudios aleatorizados que comparaban el tratamiento de interferón en monoterapia frente al interferón asociado a ribavirina. Concluyeron que la terapia combinada era más efectiva, tanto en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento anterior como en pacientes que no habían respondido al tratamiento con monoterapia o habían recaído posteriormente, reduciendo significativamente el riesgo de no conseguir una respuesta virológica sostenida, independientemente de que el paciente haya recibido tratamiento previamente. Se observó una tendencia a una menor mortalidad y morbilidad en el grupo de terapia combinada, pero de forma no significativa. El riesgo de abandono del tratamiento fue mayor en el grupo de terapia combinada.

Interferón pegilado

Consiste en asociar a la molécula de interferón una sustancia inerte (polietilenglicol) que le proporciona una vida media más larga. Esto permite una administración semanal y un mayor porcentaje de respuestas virológicas sostenidas. No se conoce su farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal, por lo que éstos deben ser tratados con interferón no pegilado en monoterapia⁶.

Cacoub et al⁸ estudiaron la eficacia del interferón pegilado asociado a ribavirina en una serie de 9

pacientes y obtuvieron una respuesta clínica completa en el 89% de los pacientes, una respuesta virológica completa en el 78% y la desaparición de crioglobulinas en sangre en el 56%. El tratamiento fue bien tolerado en la mayoría de los pacientes. Se concluyó que el tratamiento con interferón pegilado asociado a ribavirina puede inducir la remisión en la mayoría de los pacientes, correlacionándose la respuesta clínica con la erradicación del VHC.

Otros tratamientos

Además del tratamiento antiviral, y dependiendo de la gravedad de la afectación, se pueden utilizar antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides e inmunosupresores, siempre teniendo en cuenta que estos 2 últimos aumentan la replicación viral en el caso de infección por el VHC y son de elección en los casos de crioglobulinemia mixta no asociada al VHC⁵.

Manifestaciones clínicas menores

Se trata de la afectación articular y cutánea, y de la astenia.

– Los AINE pueden usarse como tratamiento sintomático, empleándolos con precaución en los pacientes con hepatopatía crónica.

– La *dieta baja en antígenos* se basa en la hipótesis de que los inmunocomplejos compiten con los antígenos de la dieta para ser eliminados por el sistema mononuclear fagocítico. La dieta baja en antígenos ayuda a desaturar este sistema y facilita la eliminación de los inmunocomplejos. Básicamente se trata de eliminar moléculas exógenas de alto peso molecular que tienen un potencial antigenético, como el gluten, los productos lácteos, los huevos, la carne (excepto conejo, pavo y cordero), el pescado, las legumbres, los tomates, el alcohol y los conservantes. Su principal problema es el difícil cumplimiento, aunque se recomienda seguirla como mínimo 15 días al mes. Ferri et al⁹ demostraron, en un estudio cruzado, que esta dieta disminuye de forma significativa la concentración de crioglobulinas e inmunocomplejos y además mejora las manifestaciones cutáneas.

– *Medias compresivas y medidas posturales:* mejoran el retorno venoso en las extremidades inferiores y, de esta manera, la eliminación de inmunocomplejos.

– *Dosis medias de glucocorticoïdes (0,1-0,3 mg/kg/día)*, administrando la mínima dosis necesaria e iniciando el descenso progresivo tan pronto como mejore la clínica.

Manifestaciones clínicas mayores

Son las que comprometen la vida del paciente o el funcionalismo de un órgano, como la glomerulonefritis rápidamente progresiva o la mononeuritis múltiple. En estos casos se aconseja tratamiento agresivo principalmente con plasmaféresis, bolos de 1.000 mg de metilprednisolona durante 3 días seguidos de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día por vía oral junto con fármacos inmunosupresores como la ciclofosfamida⁶.

– *Plasmaféresis.* El método más utilizado es la doble filtración, en la que inicialmente se eliminan del plasma las crioglobulinas y otras proteínas, que vuelven a ser filtradas para recuperar la albúmina y vuelven a transfundirse al paciente. De esta manera disminuyen los requerimientos de proteínas y líquidos. Esta técnica disminuye las concentraciones de inmunocomplejos circulantes de forma rápida. Además, el hecho de eliminar grandes cantidades de inmunocomplejos ayuda a desaturar el sistema mononuclear fagocítico. Suele recambiarse un volumen plasmático 3 veces a la semana durante 2 o 3 semanas.

– *Crioaféresis.* Es similar a la plasmaféresis, pero utiliza el frío para seleccionar las crioglobulinas.

– *Dosis altas de glucocorticoïdes e inmunosupresores*, como la ciclosporina, a dosis iniciales de 2 mg/kg/día, o la ciclofosfamida, a dosis de 0,75 g/m² por vía intravenosa de forma mensual, con precaución por su efecto en la replicación viral.

Avances terapéuticos

Rituximab

Es un anticuerpo químérico humano y de ratón frente al antígeno CD20. Se trata de una proteína

transmembrana presente en los linfocitos B del estado madurativo preB hasta los linfocitos maduros. De esta forma no afecta a estados madurativos anteriores y produce menos immunodepresión. Se administra por vía intravenosa a dosis de 375 mg/m² cada semana, normalmente durante 4 semanas.

Se ha utilizado principalmente en linfomas no hodgkiniano de células B, y actualmente se aplica en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, sobre todo las mediadas por factor reumatoide, por lo que existe la hipótesis de que su diana preferente serían los linfocitos B productores de inmunoglobulinas con actividad factor reumatoide.

Zaja et al¹⁰ analizaron la eficacia y la seguridad del tratamiento con rituximab en una serie de 15 pacientes con crioglobulinemia mixta asociada al VHC que no respondieron a otros tratamientos. Obtuvieron una respuesta rápida en la vasculitis cutánea y una mejoría de los síntomas neurológicos y articulares en todos los pacientes. Además, se evidenció que el rituximab tenía un efecto ahorrador de glucocorticoides. De los 2 pacientes con afectación renal, uno de ellos tenía una nefritis de reciente aparición que respondió al tratamiento, mientras que el otro, que ya mostraba insuficiencia renal crónica, no presentó cambios en la función renal. De los 3 pacientes de la serie con linfoma no hodgkiniano B asociado, 2 de ellos presentaron una respuesta completa, mientras que en el paciente restante la respuesta fue parcial. Se detectó una disminución significativa en las concentraciones de factor reumatoide, crioglobulinas, IgM y C4, mientras que los valores de IgG y de IgA no se modificaron. Las células B en sangre periférica estuvieron deplecionadas ya en el primer mes, y el efecto se mantuvo en el sexto mes de seguimiento. En los pacientes en los que se estudió la médula ósea, se vio que en esa localización las células B no estaban disminuidas, demostrándose de este modo que el tratamiento con rituximab no suprime de forma total la inmunidad mediada por células B. De hecho, durante el seguimiento no se constató ninguna infección grave. Como efectos secundarios, uno de los pacientes presentó amaurosis de un ojo secundaria a trombosis de la arteria central de la retina, por lo que se retiró el tratamiento. Otro presentó una paniculitis simétrica de codos y rodillas que se resolvió espontáneamente en un mes sin necesidad

de retirar el tratamiento. No se observó toxicidad hepática, a diferencia del estudio de Sansonno et al¹¹, en el que los pacientes respondedores al rituximab doblaron su viremia. Respecto a la duración del efecto, 9 pacientes no precisaron de tratamiento a los 28 meses de haber finalizado el tratamiento, mientras que 5 fueron retratados.

Los estudios respecto a la seguridad del tratamiento con rituximab en pacientes con VHC son contradictorios¹⁰⁻¹⁵; parece haber más uniformidad en cuanto a la reactivación del VHB, y en algunos casos se presentan hepatitis fulminantes en contexto del tratamiento^{16,17}, por lo que debe usarse con precaución en estos pacientes. La asociación con lamivudina como profilaxis a la reactivación del VHB podría ser una solución^{18,19}.

Infliximab

Hay pocos estudios con este fármaco en el tratamiento de la crioglobulinemia asociada al VHC. Mientras que Bartolucci et al²⁰ describieron un caso en el que se obtuvo una buena respuesta, aunque incompleta y transitoria, Chandesris et al²¹ comunicaron el caso de 2 pacientes que presentaron una mala evolución que concluyó en fallecimiento a pesar del tratamiento con infliximab, si bien puede estar sesgado por la gravedad de la vasculitis en estos pacientes. En cambio, sí hay experiencia con este fármaco en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide e infección por VHC^{22,23}.

Micofenolato mofetilo

Se trata de un profármaco del ácido micofénólico, inhibidor competitivo de la síntesis de purina en linfocitos B y T activados, necesario para la síntesis de ADN. El resultado es una inhibición de la proliferación y del reclutamiento de los linfocitos, y una supresión de la formación de anticuerpos por los linfocitos B. Se administra por vía oral a dosis de 1,5-2 g/día repartidos en 2 dosis.

Su eficacia y su seguridad como inmunosupresor se han utilizado para prevenir el rechazo en pacientes trasplantados con órganos sólidos. La mayor indicación de su uso en pacientes con infección crónica por VHC es como fármaco ahorrador de

glucocorticoides y ciclosporina en pacientes trasplantados, ya que éstos pueden aumentar la viremia. Aunque hay datos controvertidos acerca del efecto del micofenolato en la viremia (en algunos casos se ha detectado un ligero aumento), en otros parece tener cierto efecto antiviral. Por tanto, la combinación de sus efectos inmunosupresores y antivirales lo convierten en un fármaco ideal en pacientes con infección crónica por el VHC y manifestaciones autoinmunes^{24,25}, aunque aún se precisan más estudios. Además, a diferencia de otros fármacos inmunosupresores como la azatioprina o la ciclosporina, la toxicidad hepática por micofenolato es poco frecuente. Hay datos recientes del uso de micofenolato en pacientes con VHC y manifestaciones autoinmunes, sobre todo en el caso de citopenias y vasculitis. En relación con su uso en citopenias, Ierardi et al²⁶ describieron buena respuesta a este tratamiento en un caso de anemia hemolítica y en otro de trombocitopenia, estando especialmente indicado en los pacientes en los que los corticoides están contraindicados o no pueden utilizarse a dosis elevadas. Reed et al²⁷ comunicaron el caso de un paciente con glomerulonefritis crioglobulinémica mesangiocapilar tratado con éxito con micofenolato. Gladstone et al²⁸ trataron a un paciente con vasculitis crioglobulinémica grave con afectación dermatológica, pulmonar, renal, intestinal, hepática y de médula ósea, resistente a múltiples tratamientos (plasmaderesis, glucocorticoides, alemtuzumab y rituximab) con micofenolato y cladribina, obteniendo una respuesta temprana y sostenida.

CONCLUSIÓN

Hay un gran cambio en el tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica desde que se conoce su asociación con el VHC, y actualmente la aproximación más adecuada es la eliminación del virus con tratamiento antiviral con interferón. A pesar de que algunos tratamientos utilizados anteriormente, como los glucocorticoides o los inmunosupresores, tienen como efecto secundario aumentar la replicación viral, continúan siendo de gran ayuda en casos de vasculitis grave. Nuevos fármacos como el rituximab o el micofenolato mofetilo empiezan a tener buenos resultados, y otros, como el infliximab, precisan de más estudios. En un futuro, la consecución de una vacuna contra el VHC podría disminuir los casos de esta vasculitis^{29,30}.

Bibliografía

1. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:54-63.
2. Galli M, Invernizzi F, Monteverde A, Monti G, Sams HH, Sams WM. Cryoglobulinemic vasculitis. En: Ball GV, Bridges SL, editors. *Vasculitis*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
3. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthr Rheum*. 1999;42:2507-16.
4. Dolin R. Quimioterapia antivírica. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison Principios de medicina interna*. 15.^a ed. Madrid: McGraw-Hill; 2002. p. 1289-97.
5. Della Rossa A, Tavoni A, Baldini C, Bombardieri S. Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;13:231-7.
6. Burton DR, Flamm S, Chopra S, Kaplan A, Apple GB. Treatment of mixed cryoglobulinemia. Up-to-date 2005.
7. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alpha with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2001;323:1151-5.
8. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Sene D, Lidove O, Piette JC. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:911-5.
9. Ferri C, Pietrogrande M, Cecchetti R, Tavoni A, Cefalo A, Buzzetti G, et al. Low-antigen-content diet in the treatment of patients with mixed cryoglobulinemia. *Am J Med*. 1989;87:519-24.
10. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003;101:3827-34.
11. Sansonna D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alfa with an anti-CD20. *Blood*. 2003;101:3818-26.
12. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A, Voswinkel J, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1230-3.
13. Aksoy S, Abali H, Kilickap S, Erman M, Kars A. Accelerated hepatitis C virus replication with rituximab in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Clin Lab Haematol*. 2006;28:211-4.
14. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, De Marchi, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology*. 2006;45:842-6.
15. Foxton MR, Knight L, Knisely AS, Mufti GJ, O'Grady J, Muijsen P, et al. Liver transplantation for HCV-related cirrhosis in a patient with gastric mucosa-associated lymphoma (MALToma) pretreated with rituximab. *Liver Transpl*. 2005;11:839-42.
16. Unemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med*. 2006;45:747-8.
17. Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, Konishi I, Matsuurra K, Tokumoto Y, et al. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Intern Med*. 2006;45:741-4.
18. Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, Miura T, Kanamori H, Obara S, et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2004;83:58-60.
19. Hamaki T, Kami M, Kusumi E, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, et al. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using

- lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am J Hematol.* 2001;68:292-4.
20. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al. Efficacy of the anti-TNF-alfa antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology.* 2002;41:1126-32.
 21. Chandesris MO, Gayet S, Schleinitz N, Doudier B, Harlé JR, Kaplanski G. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia. *Rheumatology.* 2004;43:533-5.
 22. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum.* 2004;51:800-4.
 23. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1078-82.
 24. Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:447-55.
 25. Ramos-Casals M, Font J. Mycophenolate mofetil in patients with hepatitis C virus infection. *Lupus.* 2005;14:s64-72.
 26. Ierardi E, Rendina M, Francavilla R, Barone M, Castellaneta A, Panella C, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune HCV-associated haematological disorders showing steroid resistance or dependence. *J Viral Hepat.* 2003;10:390-3.
 27. Reed MJ, Alexander GJ, Thiru S, Smith KG. Hepatitis C-associated glomerulonephritis - A novel therapeutic approach. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:869-71.
 28. Gladstone DE, Golightly MG, Zamkoff KW. Severe, refractory type II essential mixed cryoglobulinemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine and mycophenolate mofetil. *Rheumatol Int.* 2006;25:635-6.
 29. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical and serologic features and survival in 231 patients. *Sem Arthr Rheum.* 2004;33:355-74.
 30. Sams HH, Sams WM. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. En: Ball GV, Bridges SL, editors. *Vasculitis.* Oxford: Oxford University Press; 2002.