



## ATUALIZAÇÃO DE TEMA

# Crioglobulinemia

## *Cryoglobulinemia*

Adriane Souza da Paz<sup>1\*</sup>, Mittermayer Barreto Santiago<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

Crioglobulinemia é a presença no soro de globulinas que se precipitam em temperaturas inferiores a 37°C. Na maioria das vezes é assintomática mas eventualmente pode estar associada a diversas manifestações clínicas. Brouet e colaboradores propuseram uma classificação dos tipos de crioglobulinemia há mais de 40 anos, mas que tem se mostrado útil até o presente momento. Assim, a crioglobulinemia pode ser do tipo I, representada por uma proteína monoclonal, geralmente IgM; tipo II, que é um complexo imune [fator reumatoide (FR)] composto de uma IgM monoclonal e uma IgG policlonal; e a tipo III, em que os dois componentes do FR (IgG e IgM) são policlonais. A crioglobulinemia tipo I quando sintomática pode se manifestar por acrocianose, isquemia digital e necrose de pele. As crioglobulinemias tipo II e III, também chamadas de mistas, podem se apresentar como uma clássica doença por complexo imune, com lesões cutâneas vasculíticas, artralguas, neuropatia periférica, glomerulonefrite, dentre outros sintomas. A detecção de crioglobulinas é feita de forma "artesanal", em que a coleta e o transporte da amostra de sangue devem ser feitos a 37°C e, posteriormente, o soro separado e armazenado por uma semana a 4°C. O conhecimento sobre a pesquisa de crioglobulinas e sobre a crioglobulinemia é pouco explorado, porém, de grande importância para a prática de médicos clínicos em geral. **Palavras-chave:** Crioproteínas; Crioglobulinas; Crioglobulinemia; Vasculites.

Cryoglobulinemia is the presence of globulins in serum that precipitate at temperatures below 37°C. In most cases, it is asymptomatic, but occasionally it may be associated with several clinical manifestations. Brouet and colleagues proposed a classification of the types of cryoglobulinemia more than 40 years ago, which is still used to the present time. Thus, cryoglobulinemia can be type I, which represents a monoclonal protein, usually IgM, type II, which is an immune complex [rheumatoid factor (RF)] composed of a monoclonal IgM and a polyclonal IgG, and type III, in which the two FR components (IgG and IgM) are polyclonal. Type I cryoglobulinemia, when symptomatic, can be manifested by acrocyanosis, digital ischemia, and skin necrosis. Types II and III cryoglobulinemias (mixed) can present as a classic immune complex disease with vasculitic skin lesions, arthralgias, peripheral neuropathy, glomerulonephritis, among others. The detection of cryoglobulins is done in an "artisan" way, where the collection and transport of the blood sample must be done at 37°C and, subsequently, the serum separated and stored for one week at 4°C. Knowledge of cryoglobulin research and cryoglobulinemia is little explored. However, it is of great importance for the practice of clinical physicians in general.

**Keywords:** Cryoproteins; cryoglobulins; Cryoglobulinemia; Vasculitis.

### Correspondence addresses:

Dr. Adriane Souza da Paz  
asouzadapaz@gmail.com

Received: October 20, 2022

Revised: November 10, 2022

Accepted: December 11, 2022

Published: December 31, 2022

### Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

### Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.  
e-ISSN: 2764-2089  
ISSN: 2526-5563

## Introdução

Crioproteínas são proteínas que se precipitam no plasma ou soro quando expostas à temperatura menor que 37°C e que voltam a se dissolver após o reaquecimento. Elas podem ser imunoglobulinas (crioglobulinas) ou outras proteínas como fibrinogênio (criofibrinogênio), fibronectina ou frações do complemento.

A presença de crioglobulinas no sangue pode ocorrer de forma assintomática ou, eventualmente, pode estar associada a diversas manifestações clínicas, caracterizando uma síndrome de crioglobulinemia.<sup>1</sup> Assim, portadores de doenças infecciosas, em particular a hepatite vírus C (HCV), doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTC) e neoplasias hematológicas podem apresentar crioglobulinemia, e as manifestações clínicas dependem do tipo de crioglobulina envolvida.<sup>2</sup> A observação de um crioprecipitado no soro define a presença de crioglobulina e o tipo de crioglobulina é definido através do teste de imunifixação de proteínas do crioprecipitado.<sup>3,4</sup>

O não seguimento das regras de coleta e manipulação das amostras é o responsável por um alto índice de testes falso-negativos na pesquisa de crioglobulinas, o que permite concluir que a prevalência de crioglobulinas deve estar subestimada nas diversas condições clínicas.<sup>5,6</sup> Estima-se que cerca de 7 milhões de pessoas vivem com HCV nas Américas. No Brasil, essa população corresponde a 700.000 pessoas e uma das manifestações extrahepáticas mais comuns da infecção pelo HCV é a crioglobulinemia. Um estudo brasileiro revelou uma frequência de 48,5% de crioglobulinas em pacientes HCV positivos, corroborando achados de estudos anteriores.<sup>7</sup> Por outro lado, apenas 5% deles desenvolvem a síndrome clínica de crioglobulinemia.<sup>8</sup> Das doenças não HCV, as principais associadas à presença de crioglobulinas são “outras doenças infecciosas” (29% dos casos), mais frequentemente por causas bacterianas (55%), especialmente endocardite (44%), do que causas virais (36%),

neoplasias (12%) e DDTC (17%). A prevalência de crioglobulinemia observada em diversas DDTC é de 83,6% em síndrome de Sjogren (SS), 6,8% em lúpus eritematoso sistêmico (LES), 2,7% em esclerose sistêmica (ES) e 1,4% em artrite reumatoide (AR). Quando consideradas as causas neoplásicas, a maioria delas envolve sistema respiratório (38,5%), gastrointestinal (30,8%), urológico (23,1%) e melanoma (7,6%).<sup>9,10</sup> Estudos de prevalência da presença de crioglobulinas nas diversas condições clínicas são de grande importância, porém, ainda são escassos, principalmente no Brasil.

## Classificação das Crioglobulinemias

Brouet e colaboradores propuseram uma classificação dos tipos de crioglobulinemia há mais de 40 anos, mas que tem se mostrado útil até o presente.<sup>2</sup> Assim, a crioglobulinemia pode ser do tipo I, II ou III:

**Tipo I:** representa cerca de 15% do total das crioglobulinemias. A crioglobulina precipitada é uma proteína monoclonal, principalmente IgM ou IgG, originada de discrasias de células plasmáticas tais como macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiplo, linfomas de células B ou até gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI).<sup>6</sup> Curiosamente, as manifestações de crioglobulinemia tipo I podem anteceder por muitos anos o aparecimento da neoplasia.<sup>11</sup>

Os tipos descritos abaixo são definidos como tipos “mistos”:

**Tipo II:** é a forma mais frequente, representando 50% do total das crioglobulinemias.<sup>3</sup> A crioglobulina precipitada é um complexo imune com atividade de fator reumatoide (FR), em que o componente IgM é uma proteína monoclonal e a IgG é policlonal. É desencadeada por infecções, sendo a mais comum a hepatite C, mas também hepatite B e HIV, e doenças autoimunes como SS e LES.<sup>2,7</sup>

**Tipo III:** representa cerca de 35% do total das crioglobulinemias. A crioglobulina é também um complexo imune tipo FR mas tanto a IgM quanto a IgG são policlonais. Aparece em infecções, doenças autoimunes e mesmo em pessoas normais.<sup>2</sup>

Mais recentemente, tem-se descrito um tipo oligoclonal devido a presença de IgM simultaneamente monoclonal e policlonal e IgG policlonal. Esse tipo tem sido descrito como tipo II-III.<sup>7</sup>

### Detecção das Crioglobulinas

A detecção de crioglobulinas é feita de maneira prática e simples, porém muita atenção deve ser dada à manipulação das amostras, pelo risco de resultados falso-negativos, o que representa a maior limitação da pesquisa das crioglobulinas.<sup>3</sup> Do mesmo modo, em pacientes usando heparina, esta pode formar complexos com a fibronectina e gerar resultados falso-positivos.<sup>3,11</sup>

Utilizando-se uma seringa pré-aquecida a 37°C, cerca de 10 mL de sangue deve ser coletado e colocado em tubo também pré-aquecido a 37°C, sem anticoagulante. Após retração do coágulo, a amostra é centrifugada em centrífuga a 37°C (2.500 rpm/10 minutos) e o soro colocado em um tubo, preferencialmente milimetrado (Wintrobe), e deixado em geladeira a 4°C por até uma semana. No final de uma semana, a leitura é feita pela simples observação de um sedimento no fundo do tubo (que pode ser branco, floculento, gelatinoso ou cristalino). Posteriormente, deve ser determinada a concentração de proteínas no crioprecipitado e a caracterização do tipo de crioglobulina é realizada através do método de imunofixação em gel de agarose a 37°C com anticorpos contra IgG, IgM, IgA e cadeias leves kappa e lambda.<sup>5-7,11-14</sup> A concentração de crioglobulina detectada varia com o tipo da crioglobulinemia, sendo classicamente mais alta na crioglobulinemia tipo I e mais baixa na crioglobulinemia tipo III.

Sabendo-se que as “crioglobulinemias mistas”, ou seja, tipos II e III são compostas de FR e tal complexo imune consome complemento, na prática, costuma-se inferir a existência de crioglobulinemias mistas pela positividade do FR e diminuição de frações do complemento, particularmente a fração C4.<sup>2,11,15</sup>

Outro dado curioso é que a presença de crioglobulinemia pode ser responsável por valores espúrios aumentados de leucócitos e plaquetas, quando avaliados por métodos automatizados. Outras características práticas que podem ocorrer devido à presença de crioglobulinas, particularmente na crioglobulinemia tipo I, são a gelificação do sangue durante a coleta e a presença de Rouleaux durante a realização de esfregaço de sangue periférico.<sup>7</sup>

### Manifestações Clínicas das Crioglobulinemias

A crioglobulinemia, na maioria das vezes, é assintomática e, quando sintomática, as manifestações variam entre a crioglobulinemia tipo I e as crioglobulinemias mistas.<sup>7</sup> Assim, na crioglobulinemia tipo I, fenômeno de cianose periférica ou até mesmo gangrena de extremidades e necrose de pele são as formas mais clássicas de manifestações e são decorrentes de fenômenos oclusivos não inflamatórios.<sup>2</sup> Em alguns casos, o paciente apresenta sintomas de hiperviscosidade tais como cefaleia, tontura, borramento de visão e sangramento nasal, mas tais sintomas podem também ocorrer em situações de hipergamaglobulinemia decorrentes da doença de base sem necessariamente ter a contribuição de crioglobulinas.<sup>7</sup>

No caso das crioglobulinemias mistas, as manifestações são principalmente decorrentes do fenômeno imunológico secundário à presença de complexos imunes, com ativação da cascata do complemento, dano endotelial e assim vasculite de pequenos vasos, que é predominantemente linfocítica (leucocitoclástica), glomerulonefrite (geralmente membranoproliferativa) às vezes com vasculite renal, neurite, mialgia, artralgia e

menos frequentemente, artrite.<sup>2</sup> A manifestação mais clássica é a presença de púrpura palpável, geralmente em membros inferiores, que por vezes coalescem e causam ulcerações cutâneas dolorosas. Outras manifestações cutâneas incluem livedo reticularis, isquemia digital, necrose extensa de pele, sendo que estas sejam vistas mais frequentemente na crioglobulinemia tipo I.<sup>7</sup>

Eventualmente, pacientes com crioglobulinemia, em geral do tipo I, podem apresentar urticária ao frio, que é não pruriginosa e pode ser provocada pela colocação de um cubo de gelo no antebraço por alguns minutos.<sup>2</sup>

Envolvimento de sistema nervoso central, tubo digestivo, miocárdio e pulmão é descrito raramente no contexto de crioglobulinemia. Porém, podem denotar um pior prognóstico.<sup>11</sup>

Uma intrigante pergunta é por que órgãos internos como rins e nervos, que estão distantes da exposição ao frio podem também ser envolvidos. No caso dos rins, especula-se que alteração nas concentrações locais de cálcio e cloreto possa participar na agregação das crioglobulinas.<sup>3,7</sup>

### Tratamento das Crioglobulinemias

O tratamento da crioglobulinemia tipo I é direcionado para o controle da doença de base e inclui medicações como lenalidomida, agentes alquilantes, bortezomibe, assim como o transplante autólogo de células-tronco. Em GMSI IgG com crioglobulinemia sintomática pode ser utilizado o mesmo esquema de tratamento de mieloma múltiplo e nos casos de GMSI IgM o uso de rituximabe é preferido. Plasmaferese pode ser utilizada em situações mais graves tais como necrose de extremidades e de pele. Essa última situação tem sido conhecida como gamopatia monoclonal de significado cutâneo.<sup>7,16</sup>

No caso das crioglobulinemias mistas sintomáticas, se for secundária ao HCV, atualmente utilizam-se as medicações antivirais de ação direta, que tem um alto índice de clareamento do vírus e melhora das vasculites

decorrentes da crioglobulinemia.<sup>6</sup> Casos com manifestações graves e/ou ameaçadoras da vida do paciente, tais como disfunção renal, envolvimento gastrointestinal, necrose extensa de pele, isquemia digital, podem exigir a utilização de plasmaferese e pulsoterapia com corticosteroide, deixando-se o uso do antiviral para quando o paciente tiver condição clínica para a sua utilização. A plasmaferese pode ser realizada 3 vezes por semana por duas semanas preferencialmente com albumina, mas em casos com sangramento, como hemorragia alveolar, esta é realizada utilizando-se plasma. O procedimento deve ser em ambiente aquecido e o plasma ou albumina deve ser pré-aquecido a 37°C. Posteriormente, deve ser utilizado o rituximabe e secundariamente a ciclofosfamida.<sup>14</sup>

Vale ressaltar que alguns pacientes mesmo com a erradicação do HCV podem manter a crioglobulinemia e o quadro de vasculite cutânea. Se a crioglobulinemia mista for considerada “essencial”, o que ocorre em cerca de 10% dos casos atualmente, ou associada a doenças autoimunes, podem ser utilizados corticosteroide e imunossupressores para controle das manifestações. Do mesmo modo, em casos graves, plasmaferese, pulsoterapia com corticosteroide, rituximabe e ciclofosfamida são usados.<sup>7,14</sup>

### Referências

1. Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins; unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci.* 1947;214(4):410-5.
2. 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(5):775-88.
3. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55(1):4-13.
4. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E, et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1991;34(12):1606-10.
5. Kallemuchikkal U, Gorevic PD. Evaluation of cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(2):119-25.

6. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2507-16.
7. Aguiar MF, Faria-Janes AL, Garcia-Brandes GI, Takemi-Emori C, Ferraz MLG, Andrade LEC, et al. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients. *Ann Hepatol.* 2019;18(5):685-92.
8. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:25.
9. Eble V, Legallicier B, Joly P, Vittecoq O, Caron F, Tamion F, et al. Long term outcome of patients with low level of cryoglobulin (<0.05g/L). *Autoimmun Rev.* 2016;15(5):440-6.
10. Kosmas N, Kontos A, Panayiotakopoulos G, Dimitrakopoulos A, Kordossis T. Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients. *J Med Virol.* 2006;78(10):1257-61.
11. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Cryoglobulins: An update on detection, mechanisms and clinical contribution. *Autoimmun Rev.* 2018;17(5):457-64.
12. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, et al. B-cells and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev.* 2007;7(2):114-20.
13. Bambara LM, Biasi D, Caramaschi P, Carletto A, Pacor ML. Cryoglobulinaemia and hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Rheumatol.* 1991;9(1):96-7.
14. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis.* 2007;39 Suppl 1:S13-21.
15. Shihabi ZK. Analysis and general classification of serum cryoglobulins by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis.* 1996;17(10):1607-12.
16. Dammacco F, Sansonno D. Mixed cryoglobulinemia as a model of systemic vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1997;15(1):97-119.