

# Hepatite C em associação com crioglobulinemia mista. Relato de caso\*

## *Hepatitis C virus infection associated with mixed cryoglobulinemia. Case report*

Maria do Rosário Ferraz Roberti<sup>1</sup>, Mauricio Barcelos Costa<sup>2</sup>, Mariana Antunes de Castro<sup>3</sup>, Murilo Antunes de Castro<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, GO.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A relevância deste estudo foi a grande quantidade de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) e a alta associação de crioglobulinemia e a HCV, enfatizando a importância da pesquisa de HCV em portadores de crioglobulinemia. Além disso, mostrar que com o tratamento efetivo da infecção pelo HCV, há controle da crioglobulinemia, resolvendo, portanto, a doença cutânea.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 57 anos, que apresentou quadro cutâneo na forma de placas eritemato-purpúricas, como sinal da associação entre hepatite C (HCV) e crioglobulinemia. A terapia antiviral com interferon e ribavirina pode ser efetiva no tratamento das manifestações cutâneas, assim como foi observado no presente caso.

**CONCLUSÃO:** Devido à alta prevalência de infectados pelo vírus da hepatite C e a grande associação de crioglobulinemia em portadores de hepatite C, é mandatória a pesquisa do vírus C em pacientes que ainda não tenham a etiologia esclarecida na crioglobulinemia essencial. A presença de vasculite pode levar ao acometimento sistêmico com grande morbidade. Desta forma torna-se necessária a investigação de crioglobulinemia nestes casos, propiciando o diagnóstico precoce e a instituição terapêutica adequada.

**Descritores:** Crioglobulinemia, Hepatite C Crônica, Vasculite.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** This case report is relevant because of the huge amount of patients infected by the hepatitis C virus (HCV) and the high association of cryoglobulinemia and HCV, emphasizing the importance of the research of HCV in those patients. Moreover, this case shows that with the effective treatment of the infection for the HCV, we can control the cryoglobulinemia, solving, therefore, the cutaneous illness.

**CASE REPORT:** Female patient, 57 year-old, with cutaneous disease as purpura result of the association between HCV and cryoglobulinemia. Antiviral therapy with interferon and ribavirin can be effective on treatment of cutaneous manifestations such as was observed in this case.

**CONCLUSION:** Due to the high incidence of cryoglobulinemia associated with hepatitis C, it is vital to research virus C in patients who do not have the etiology of their essential cryoglobulinemia as yet clarified. The presence of vasculitis can lead to systemic illness with great morbidity. An investigation of cryoglobulinemia in these cases is necessary, because this will provide an early diagnosis and help in deciding on the appropriate therapy.

**Keywords:** Cryoglobulinemia, Hepatitis C Chronic, Vasculitis.

### INTRODUÇÃO

A hepatite C (HCV), doença infecciosa causada por um RNA retrovírus do gênero *Hepacivirus* e família *Flaviviridae*, afeta cerca de 170 milhões de pessoas no mundo, considerada uma pandemia cinco vezes maior que a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)<sup>1</sup>. Nos Estados Unidos e no Brasil, próximo de 2% da população é soro positiva para HCV. A doença é mais comumente transmitida pela exposição percutânea ao sangue contaminado, incluindo situações de uso de drogas injetáveis bem como transfusões sanguíneas. Em quase 100% dos portadores de crioglobulinemia essencial é detectada a positividade para o vírus da hepatite C e em quase a metade dos portadores de HCV encontra-se associação com crioglobulinemia<sup>1,2</sup>. Essa é a manifestação extra-hepática mais comum e, geralmente, consiste em uma proteína IgM monoclonal e IgG

1. Doutora em Clínica Médica – Área de Concentração em Hematologia, pela FMUSP; Professora da Disciplina de Práticas Integradoras I da FM-UFG; Médica Hematologista do Hospital Geral de Goiânia – HGG

2. Mestre e Professor Adjunto III do Departamento de Patologia e Imagenologia da FM-UFG; Patologista Assistente do Hemolabor.

3. Graduandos da FM-UFG.

Apresentado em 18 de março de 2009

Aceito para publicação em 23 de setembro de 2009

Endereço para correspondência:  
Mariana Antunes de Castro  
Rua 3, nº 81/602, Setor Oeste  
74115-050 Goiânia, GO.  
E-mail: mari.antunes87@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

policlonal, sendo também possível o encontro de IgG ou IgA monoclonais com IgM policlonal<sup>3</sup>. A erupção cutânea na forma de púrpura apresenta-se como um sinal clínico bastante frequente nessa associação, sendo decorrente da deposição de crioglobulinas em pequenos vasos sanguíneos, levando à sua inflamação<sup>4</sup>.

O objetivo deste estudo foi enfatizar a importância da pesquisa do vírus C da hepatite em portadores de crioglobulinemia essencial, devido à grande quantidade de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C e a alta associação de crioglobulinemia e a HCV. Além disso, mostrar que com o tratamento efetivo da infecção pelo HCV, há controle da crioglobulinemia, resolvendo, portanto, a doença cutânea<sup>5,6</sup>.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, branca, 57 anos, com queixa de sonolência e astenia, associados à febre vespertina e calafrios havia três meses. Como antecedentes pessoais patológicos relatava histerectomia há 15 anos, onde recebeu transfusão sanguínea, colecistectomia há oito meses e diagnóstico de HCV há três meses, apenas por sorologia e genotipagem do vírus, pois a paciente recusou a realização de biópsia hepática. Não referia outras comorbidades. Ao exame físico a paciente apresentava-se descorada +/4+, ictérica +/4+ sem outras alterações dignas de nota, exceto o exame cutâneo, onde se observavam placas eritemato-purpúricas localizadas no meso e hipogástrico, dorso (Figura 1) e região glútea bilateral, não pruriginosa, com bordas coalescentes e elevadas. O fígado era palpável a 4 cm do rebordo costal direito. A paciente apresentava-se com hemoglobina 104 g/dL, plaquetas e leucócitos bem distribuídos e normais. A contagem dos reticulócitos foi: 1,0% e a função hepática era TGO: 114 U/L, TGP: 58 U/L, GGT: 58 U/L, FA: 95 U/L. A bilirrubina indireta estava aumentada (1,9 mg/dL) e o teste de Coombs direto

foi positivo, com títulos baixos. A pesquisa de crioglobulinas foi positiva. A eletroforese de proteínas mostrou 83 (60 - 80 g/L) de proteínas totais com hipergamaglobulinemia 33,13 (7 - 17 g/L). As imunoglobulinas séricas eram: IgA: 356 (60 - 400 mg/dL), IgG: 4270 (700 - 1500 mg/dL) e IgM: 274 (60 - 300 mg/dL), porém a imunofixação não detectou clonalidade. A função renal estava preservada e não havia alterações no sedimento urinário. O exame histopatológico de fragmento de pele mostrou dermatite crônica leve (Figuras 2, 3 e 4). O diagnóstico de crioglobulinemia mista foi feito. A paciente estava em tratamento com interferon peguilado, rivabirina, em doses convencionais para tratamento da HCV havia um mês. Após seis meses de tratamento para a hepatite C houve melhora da função hepática e normalização da hemoglobina. A pesquisa das crioglobulinas e do teste de Coombs direto foram negativos. A paciente suspendeu por conta



Figura 1 – Placas eritemato-purpúricas localizadas na região dorsal.

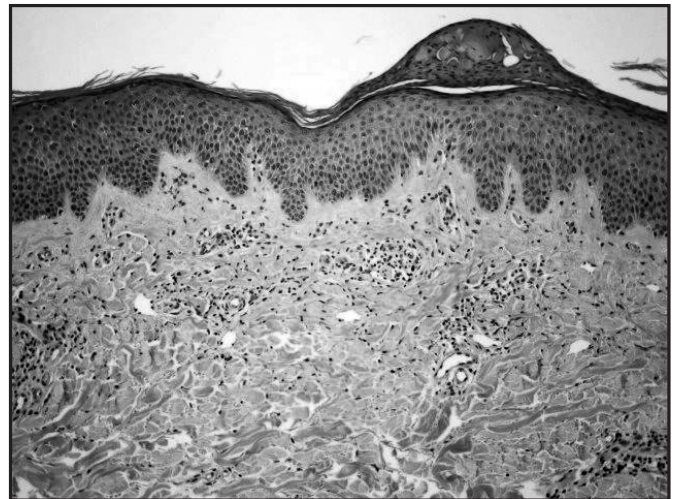


Figura 2 - Corte histopatológico de pele com paraqueratose focal e infiltrado inflamatório mononuclear leve perivascular e intersticial. HE – 100X.

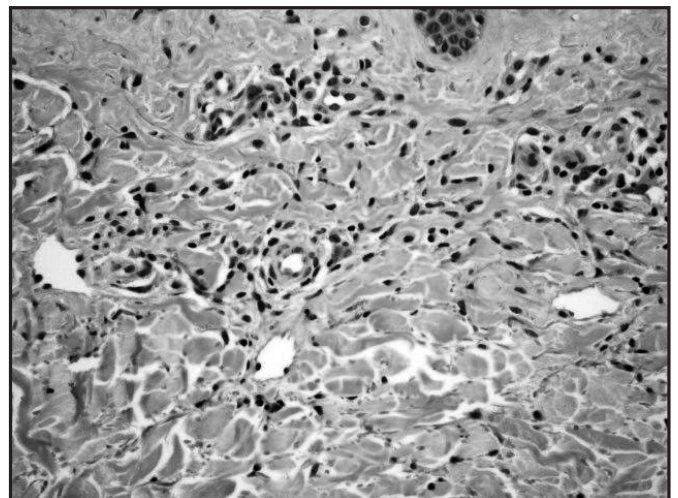


Figura 3 – Infiltrado inflamatório mononuclear leve perivascular. HE-200X.

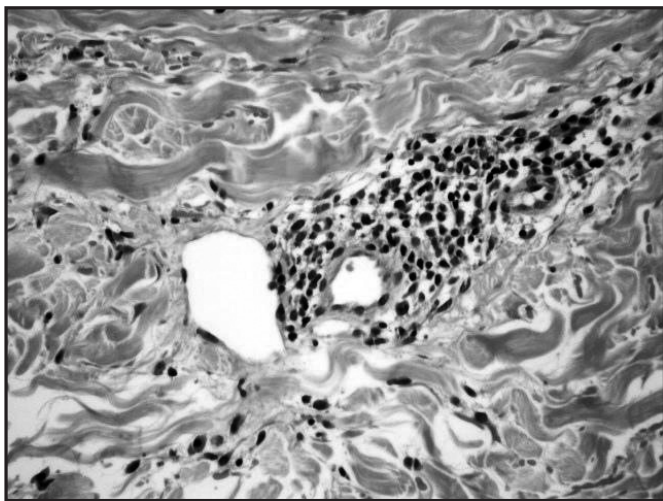


Figura 4 – Infiltrado inflamatório mononuclear leve perivascular. HE-400X.

própria o uso do interferon e da rivabirina e há 2 meses referiu quadro de confusão mental em investigação neurológica. O exame neurológico era normal, exceto pela confusão mental. As lesões cutâneas encontram-se controladas. Houve perda de seguimento clínico da paciente quando houve o aparecimento dos sintomas neurológicos.

## DISCUSSÃO

Nos portadores de crioglobulinemia essencial mista é observa-se uma forte associação com o vírus da hepatite C. Não se sabe ainda o mecanismo fisiopatológico que explicaria essa relação, mas cogita-se que o HCV levaria a estimulação imunológica e, ocasionalmente, do fator reumatoide (FR) policlonal e monoclonal. Outra explicação seria uma reação cruzada entre algum antígeno do HCV e o FR. A segunda hipótese é mais provável, uma vez que o FR é frequentemente monoclonal e idêntico na maioria dos pacientes<sup>7,8</sup>. A relação entre a crioglobulinemia mista e a infecção pelo HCV revela nova visão na interpretação da ligação entre a infecção viral, os fenômenos autoimunes e a evolução de distúrbios linfoproliferativos. Na verdade, cogita-se então que o vírus estimularia cronicamente a proliferação policlonal de células B, a partir da qual uma população monoclonal poderia emergir<sup>9</sup>.

Dentre as manifestações clínicas mais comuns da associação hepatite C e crioglobulinemia, observaram-se a lesão cutânea purpúrica<sup>4</sup> como a mais frequente<sup>10</sup>, decorrente da deposição de crioglobulinas em pequenos vasos sanguíneos<sup>11,12</sup>, o que propiciaria a sua inflamação. Poljacki e col. afirmaram que a púrpura foi relatada em 10% dos 21% de pacientes que tiveram manifestações clínicas da síndrome crioglobulinêmica<sup>13</sup> e, segundo Cacoub e col., a púrpura foi diagnosticada em 7% dos pacientes infectados pelo HCV<sup>14</sup>. Em uma série de 136 pacientes analisados, foi observada

púrpura, predominantemente nas extremidades inferiores, em 17,6% dos pacientes, com prevalência muito mais significativa nos crioglobulinêmicos do que nos não crioglobulinêmicos (41,2% versus 3,5%)<sup>12</sup>.

O estudo histopatológico de duas amostras de pele demonstrou apenas dermatite crônica leve (Figuras 2, 3, 4), que pode ser a fase final de um quadro de crioglobulinemia, quando associado com os dados clínicos. Os casos histopatológicos típicos de crioglobulinemia mostram vasculites com trombos ou depósitos eosinofílicos intravasculares. Estes achados são passageiros ou fulgazes e podem não ser representados na biópsia<sup>15-17</sup>, como ocorreu neste caso. Apesar da biópsia cutânea não ter sido positiva, a resposta das lesões cutâneas e a negatização das crioglobulinas ao tratamento convencional da HCV corroboram com o diagnóstico de púrpura associado à crioglobulinemia.

A presença de vasculite pode levar ao acometimento sistêmico com alta morbidade. No entanto, a crioglobulinemia mista grave sintomática com a apresentação clínica da vasculite difusa é rara, observada em apenas 1% dos pacientes com crioglobulinas positiva<sup>18</sup>. A sintomatologia inclui comprometimento renal, não encontrado nessa paciente; sendo a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I a forma clínica e histopatológica mais frequentemente observada, representando 70% a 80% desses casos<sup>19</sup>. A doença clínica renal foi verificada em 20% dos 30% de pacientes crioglobulina-positivos em associação com HCV<sup>18,20</sup>. Em 55% desses pacientes, os achados incluíam proteinúria leve, hematúria microscópica leve e insuficiência renal leve<sup>21,22</sup>. A hipertensão arterial está presente em 80% dos pacientes<sup>21</sup>. Santos-Neto e col. descreveram também neuropatia, artralgia, mialgia, e infiltrado vascular inflamatório<sup>19</sup>. A incidência de alterações neurológicas em pacientes com HCV e crioglobulinemia mista pode exceder a 60%<sup>23</sup>. A neuropatia periférica manifesta-se com dor intensa e parestesia assimétrica que mais tarde pode evoluir para simétrica e, finalmente, aparece o déficit motor<sup>1</sup>. A parestesia foi encontrada em 17% dos pacientes com HCV e em 37% dos 80% de pacientes que possuíam associação com crioglobulinemia mista, de acordo com Zaltron e col.<sup>24</sup> e Migliaresie col.<sup>25</sup>. Dados neuropatológicos mostram degeneração axonal, sinais de desmielinização, perda da diferenciação fascicular dos axônios e vasculites de pequenos vasos, com infiltrado perivascular de células mononucleares<sup>20,26</sup>. O envolvimento do sistema nervoso central não é frequente, manifestando-se com disartria e hemiplegia, sendo mais raro ainda o estado de confusão mental, apresentado pela paciente em questão. O mecanismo patogênico proposto consiste em vasculite do *vasa nervorum* induzida pelo HCV<sup>23</sup>. Apesar do quadro neurológico manifestado pela paciente ser sugestivo de comprometimento do sistema nervoso central, não foi possível a confirmação devido à perda de seguimento clínico.

O tratamento do vírus pode diminuir as manifestações



hepáticas e extra-hepáticas do HCV, porém pode causar exacerbação da vasculite, devido ao seu efeito antiangiogênico. Por outro lado, o tratamento da vasculite com imunossuppressores pode propiciar um descontrole da viremia, levando à piora das manifestações hepáticas, mesmo com a melhora da vasculite<sup>19</sup>.

## CONCLUSÃO

Devido a alta incidência de crioglobulinemia em associação com a hepatite C, é mandatória a pesquisa do vírus C em pacientes que ainda não tenham a etiologia esclarecida na crioglobulinemia essencial.

A presença de vasculite pode levar ao acometimento sistêmico com grande morbidade, tais como glomerulonefrites, importantes alterações neurológicas, dentre outras. Faz-se necessária a investigação de crioglobulinemia nestes casos, propiciando o diagnóstico precoce e instituição terapêutica adequada.

O controle da viremia ainda constitui um desafio e necessita mais estudos<sup>19</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, et al. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS*, 2005;19:(Suppl3):S128-S134.
2. Joshi S, Kuczynski M, Heathcote EJ. Symptomatic and virological response to antiviral therapy in hepatitis C associated with extrahepatic complications of cryoglobulinemia. *Dig Dis Sci*, 2007;52:2410-2417.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Distúrbios das Células Plasmáticas. In: Goldman L, Ausiello D. *CECIL – Tratado de Medicina Interna*, 22ª Ed, Rio de Janeiro, Saunders, 2005;1381.
4. Lindsay KL, Hoofnagle JH. Hepatite Crônica. In: Goldman L, Ausiello D. *CECIL – Tratado de Medicina Interna*, 22ª Ed, Rio de Janeiro, Saunders, 2005;1066-1067.
5. Parise ER, de Oliveira AC, Ferraz ML, et al. Cryoglobulinemia in chronic hepatics C: clinical aspects and response to treatment with interferon alpha and ribavirin. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2007;49:67-72.
6. Paixão MP, Miot HA. Vasculite cutânea crioglobulinêmica induzida por infecção crônica pelo vírus da hepatite C. *An Bras Dermatol*, 2008;83:151-155.
7. Jorge SG. Crioglobulinemia e hepatite C. *Hepcentro: Hepatologia Médica Ciência e Ética*. Disponível em: <[http://www.hepcentro.com.br/crioglobulinemia\\_e\\_hepatite\\_c.htm](http://www.hepcentro.com.br/crioglobulinemia_e_hepatite_c.htm)>. Acessado em: 12 de agosto, 2008.
8. Trendelenburg M, Schifferli JA. Cryoglobulins in chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol*, 2003;133:153-155.
9. Tedeschi A, Barate C, Minola E, et al. Cryoglobulinemia. *Blood Rev*, 2007;21:183-200.
10. Sansonno D, Carbone A, De Re V, et al. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. *Rheumatology (Oxford)*, 2007;46:572-578.
11. Cruz BA, Melo ALV, Cruz Filho AA, et al. Vasculite Crioglobulinêmica Não Associada ao Vírus da Hepatite C: um relato com nove pacientes. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2006;46:310-314.
12. Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ, et al. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J Gastroenterol*, 2007;13:6518-6528.
13. Poljacki M, Gajinov Z, Ivkov M, et al. Skin diseases and hepatitis virus C infection. *Med Pregl*, 2000;53:141-145.
14. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *The GERMIV-IC. Medicine (Baltimore)*, 2000;79:47-56.
15. Ackerman AB. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Disease: An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis*. 2<sup>nd</sup> Ed, Baltimore, Williams & Williams, Maryland USA, 1997.
16. Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*. 2ª Ed, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan AS, 1997.
17. Elder DE, Elenitsas R, Johnson Jr BL, et al. *Lever's Histopathology of the Skin*. 9th Ed, Philadelphia – USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
18. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *MULTIVIRC Group. Multi-department Virus C. Arthritis Rheum*, 1999;42:2204-2212.
19. Santos-Neto LL, Andrade EHS, Silva CHW, et al. Hepatitis uncommon presentation of vasculitis associated to infection with hepatitis C virus. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2007;47:451-454.
20. Authier FJ, Bassez G, Payan C, et al. Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. *Neurology*, 2003;60:808-812.
21. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1998;54:650-671.
22. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore)*, 2002;81:398-409.
23. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis*, 2005;5:227-236.
24. Zaltron S, Puoti M, Liberini P, et al. High prevalence of peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with symptomatic and asymptomatic cryoglobulinaemia. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 391-395.
25. Migliaresi S, Di Iorio G, Ammendola A, et al. Peripheral nervous system involvement in HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Reumatismo*, 2001;53:26-32.
26. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, et al. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS*, 2005;19:(Suppl3):S128-S134.