

# Glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria a vasculitis crioglobulinémica mixta esencial

## *Membranoproliferative glomerulonephritis due to essential mixed cryoglobulinemic vasculitis*

José Mario Cañas O.<sup>1</sup>, Álvaro García<sup>2</sup>, Joaquín Rodelo Ceballos<sup>3</sup>, Fernando Arias L.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>MD internista, Fellow de Nefrología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>MD Internista, nefrólogo, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Profesor asociado, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>3</sup>MD, MSc, Internista, nefrólogo, Magíster en Epidemiología, profesor asistente, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>4</sup>MD, Ph.D., Patólogo clínico, nefropatólogo, profesor titular, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF), Medellín, Colombia

### Resumen

Presentamos el caso de un paciente sin comorbilidad conocida, quien consulta por cuadro clínico de 2 meses de evolución con deterioro progresivo de la clase funcional, edema generalizado asociado a cambios macroscópicos en la orina, documentándose hipertensión arterial, deterioro progresivo de la función renal, con hiperazoemia, sedimento urinario activo y proteinuria en 9 gramos con criterios de síndrome nefrótico, hipocomplementemia (C4 y C3), crioglobulinemia, electroforesis e inmunofijación sérica y urinaria con patrón de hipergammaglobulinemia policlonal (sin cadenas livianas), ecografía renal sin hallazgos sugestivos de nefropatía crónica y hallazgos en biopsia renal compatibles con *glomerulonefritis membranoproliferativa* mediada por inmunocomplejos. Se descartaron las enfermedades reumatológicas, hematológicas e infecciosas implicadas en la etiología de esta entidad (HCV, HBV, HIV, entre otras causas) y bajo el diagnóstico de glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria a vasculitis crioglobulinémica mixta esencial se administró terapia inmunosupresora para inducir remisión (en conjunto con manejo médico para sobrecarga hídrica), con resolución del cuadro de edemas, recuperación de la función renal y una reducción progresiva de la proteinuria.

**Palabras clave:** Glomerulonefritis membranoproliferativa, crioglobulinemia, vía alternativa del complemento, vasculitis sistémica, síndrome nefrótico, lesión renal aguda.

<http://doi.org/10.22265/acnef.3.2.235>

### Abstract

We present the case of a 48 years old man with no known comorbidities, who sought for medical attention at San Vicente Fundación University Hospital, complaining of a two month history with progressive dyspnea, generalized edema and macroscopic urinary changes, in whom hypertension, progressive kidney function decline, azotemia, nephrotic syndrome (9 g/24 h proteinuria), active urinary sediment, hypocomplementemia (C3 and C4) and cryoglobulinemia were found on ancillary tests. The kidney ultrasonography did not reveal findings suggestive of chronicity and the electrophoresis/immunofixation tests showed a polyclonal hypergammaglobulinemic pattern (without light chains). On the kidney biopsy an immunocomplex mediated membranoproliferative glomerulonephritis pattern of lesion was found, with rheumatic and neoplastic etiologies being ruled out. The patient was diagnosed with idiopathic immunocomplex mediated membranoproliferative glomerulonephritis due to mixed essential cryoglobulinemic vasculitis and immunosuppressive therapy (for remission induction) was started, with resolution of edemas, recovery of kidney function and a progressive decline in proteinuria from 9gr/dl to less than 1.8gr/dl on follow up evaluation.

**Keywords:** Membranoproliferative glomerulonephritis, cryoglobulinemia, complement pathway alternative, systemic vasculitis, nephrotic syndrome, acute kidney injury.

<http://doi.org/10.22265/acnef.3.2.235>



**Referenciar este artículo:** Cañas O. JM, García A, Rodelo Ceballos J, Arias L. F. Glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria a vasculitis crioglobulinémica mixta esencial. Rev. Colomb. Nefrol. 2016; 3(2): 124-131.

Correspondencia: José Mario Cañas O, [Josemario1327@hotmail.com](mailto:Josemario1327@hotmail.com)

Recibido: 7 de julio de 2016 • Aceptado: 10 de septiembre de 2016

## Descripción del caso

**P**aciente masculino de 48 años, natural de Valencia (Córdoba), residente en el área urbana, en unión libre y con primaria incompleta.

Consulta por cuadro clínico de dos meses con edema progresivo, inicialmente de miembros inferiores, hasta llegar a la anasarca, asociado a deterioro de la clase funcional, astenia, orina espumosa, turbia, y oliguria de cuatro días de evolución. Valorado en múltiples consultas ambulatorias, sin diagnóstico y con progresión del cuadro clínico por lo que es remitido al HUSVF.

### \*\* Antecedentes:

1. Patológicos: niega.
2. Quirúrgicos: laparotomía exploratoria por Herida por arma corto-punzante hace 20 años.
3. Tóxicos: historial de tabaquismo; índice tabáquico: 36 paq/año.  
- Consumo frecuente de alcohol
4. Farmacológicos: niega uso sustancias recreativas/psicoactivas o naturistas.
5. Familiares: madre HTA, insuficiencia cardiaca. Sin enfermedades renales.

6. Transfusionales: refiere transfusión (glóbulos rojos) hace más de 20 años durante episodio de trauma por arma corto-punzante. Sin reacciones.

Revisión por sistemas: niega tos o episodios de dolor torácico, niega fiebre, cefalea, no síntomas respiratorios ni urinarios irritativos actuales o recientes. Niega diarrea o sangrados.

## Examen físico

En regulares condiciones generales.

Peso: 74 kg. PA 152/85 FC 72 FR 16 T 36.5 °C SatO2 96 % FiO2 0.21

Conjuntivas pálidas, mucosas hidratadas, C/P: rscsrs sin soplo ni reforzamientos, crépitos finos bibasales sin otro ruido adventicio. No adenopatías. Edema simétrico en miembros inferiores, con fóvea grado II, sin focalización motora, piel sin lesiones, resto sin datos relevantes.

Con un enfoque inicial hacia enfermedades del aparato renal o cardiovascular, se iniciaron estudios diagnósticos (Tabla 1), que evidencian sín-

**Tabla 1**  
Paraclínicos relevantes durante su estancia hospitalaria y seguimiento

Hb gr/dl	7.9	8.5	8.9	8.5	8.8	8.6	8.9	8.8	8.6
Hto %	22.8	25.2	25.7	Electroforesis sérica/urinaria: hipergammaglobulinemia policlonal. Sin cadenas livianas en orina. IRM cardiaca: sin lesiones infiltrativas. Derrame pericárdico escaso					
K+ (meq/L)	4.5	5.1	5.3						
BUN(mg/dl)	55	69	73						
Leucocitos (mm3)	9.700	Sin cambios anormales		VN PMN: (37-53); LYN: (20-55)					
PMN	49%	LYN:44%							
Plt (mm3)	251.0	Sin cambios anormales en el seguimiento.							
C3 (mg/dl)	5	VN:90-180		Ecografía renal: tamaño y forma normales. Relación C/M conservada. Sin cambios de cronicidad. No dilataciones ni otras lesiones. Próstata sin alteraciones.					
C4 (mg/dl)	6.5	VN:10-40							
Na+ (meq/L)	137	134	136						
sCr(mg/dl)	1.91	2.1	2.9	2.7	2.2	1.75	1.5	1.4	1.2
Crioglobulinas: positivo. Anti-DNA, HIV, HBsAg, VDRL: negativos.									
HCVAc: no reactivo (#3), carga viral HCV: negativa. ENA y ANA: negativos.									

Uroanálisis:		Ecografía abdominal: sin líquido libre en cavidad, sin megalias ni otras alteraciones.
Leucocitos	7 / CAP	
Hemáties	42 / CAP	Rx tórax: atelectasia laminar en lóbulo medido, no consolidación. Líquido cisural en escasa cantidad.
Cilindros	Granulosos	
Proteínas	500 mg/dL	
Bacterias	No. Bence Jones: negativo	
Densidad y pH	1015 y 6. Color: amarillo, aspecto: turbio	
Nitritos y EL	negativos	
TFG (medida)	CG: 49 ml/min1.73msSC CKDEPI: 43 ml/ml	
Perfil lipídico	TG 384mg/dL, CT 376mg/dL, LDL 283mg/dL, HDL28 mg/dL	
Otros	Albúmina: 1.9 g/dL. Proteínas 24 h: 9 gr (vol: 1.400 ml) FR: 13 UI/ml, HbA1C: 5,5 %, TP y TPT normales. Trypanosoma Cruzi Ac: negativo. Ferritina: 203 mg/dL, TSAT: 34.2%, Mg:2.1 mg/dL, VSG: 54, PSA: 0.82ng/ml, PTH: 165 pg/ml, BNP: 221 pg/ml (VN 0-100 pg/ml), FA: 93UI/L, TSH: 5mU/l, Ca (corregido): 8.8 mg/dL, bioquímica hepática: normal. ESP: sin alteración en las 3 series	

drome nefrítico con proteinuria en rango nefrótico y lesión renal aguda KDIGO 2 (descartándose causa cardíaca de su enfermedad actual), con hipocomplementemia, por lo que se ordenaron estudios pensando en enfermedades del colágeno, hematológicas, infecciosas, y se realizó biopsia renal.

### Reporte de biopsia renal

16 glomérulos por corte, ninguno esclerosado, todos aumentados de tamaño, hiper celularidad mesangial, lobulaciones y dobles contornos, con depósitos fuschinofílicos subendoteliales. Sin *spikes*, ni semilunas. Leve infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial. Sin fibrosis ni atrofia tubular. Arterias sin lesiones. IFD: Ig A neg, Ig G positividad granular subendotelial y mensangial fuerte y difusa. Ig M positividad granular subendotelial débil. C3 positividad granular subendotelial y mensangial fuerte y difusa. C1 q negativa. Cadenas ligeras *kappa* positividad subendotelial fuerte y difusa. Cadenas ligeras *lambda* positividad subendotelial débil.

**Diagnóstico histopatológico:** GMN membranoproliferativa mediada por complejos inmunes (Figura 1).

Con los hallazgos presentados en la biopsia

renal y la historia clínica se consideró que el paciente cursaba con una GNMP asociada a crioglobulinemia mixta esencial (no asociada a VHC u otra causa identificable). Se inició tratamiento inductor inmunosupresor con pulsos de esteroides y ciclofosfamida, con los cuales su función renal y la proteinuria mejoraron ostensiblemente, con resolución de los edemas y descenso de la proteinuria desde 9 g hasta 1.8 g (Tabla 2) y de la sCr desde 2.95 mg/dL (pico máximo durante su estancia hospitalaria) hasta 1.2 mg/dL en el último control ambulatorio (Figura 2), y sin la necesidad de terapia de soporte renal. Los niveles séricos del complemento regresaron también a valores normales en control ambulatorio (C3: 65, C4: 12 mg/dl), y así mismo tuvo recuperación progresiva de la albúmina sérica.

El paciente fue dado de alta con el siguiente plan de egreso:

Dieta hiposódica, ASA, atorvastatina, ciclofosfamida, prednisolona, furosemida, enalapril. Seguimiento estricto clínico y de laboratorio.

**Tabla 2**  
Evolución de la proteinuria

<b>Ingreso hospitalario: 9gr/24h</b>	
Control a los 2 meses	1,8 g/24 h (volumen: 2.950 ml)

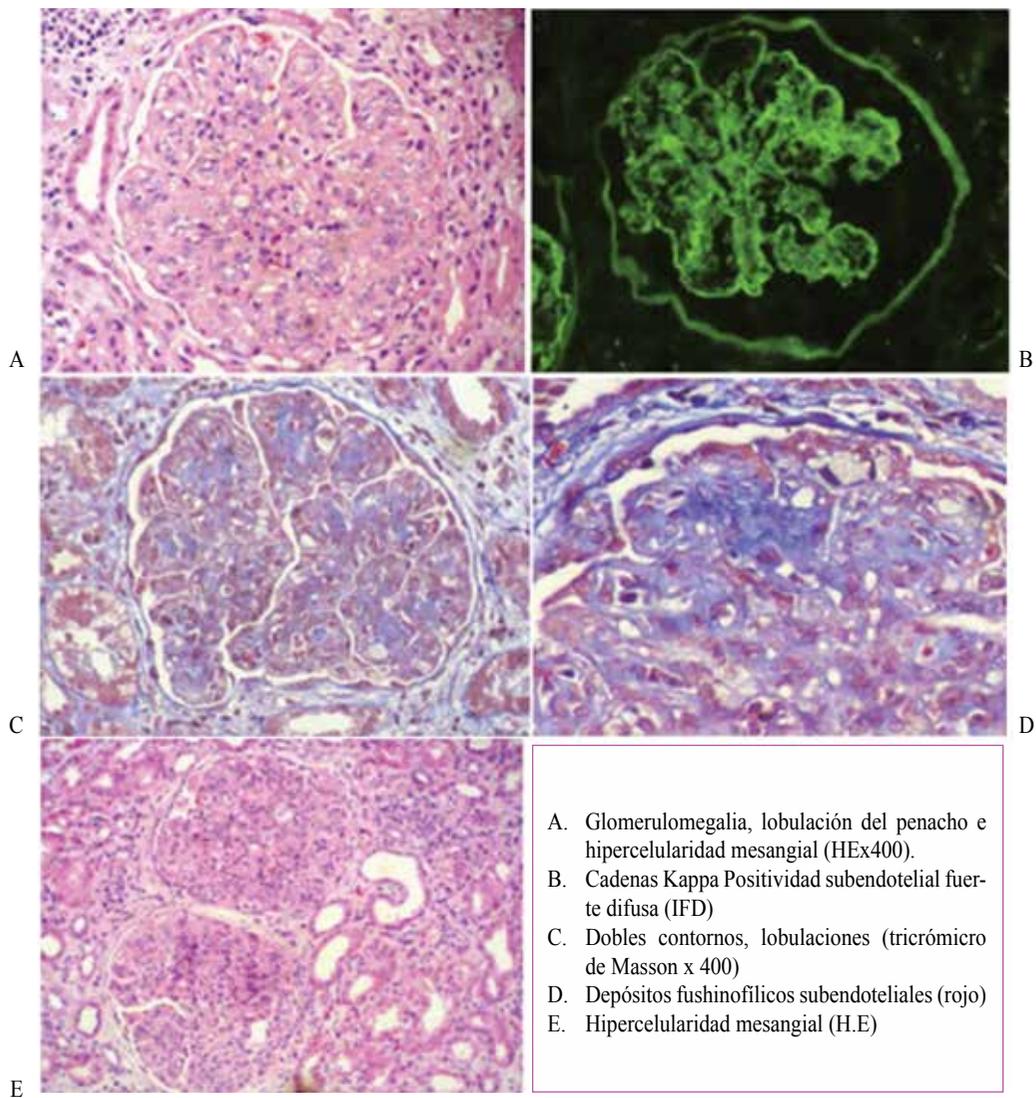
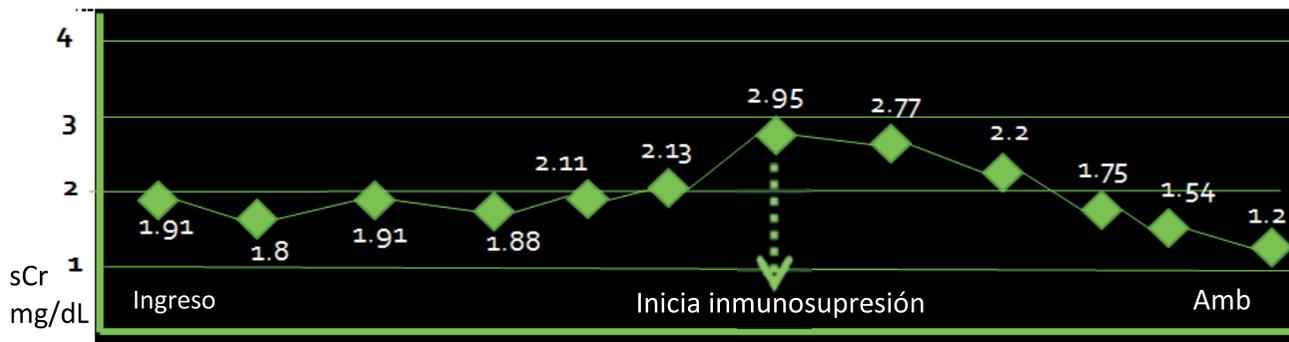


Figura 1  
 Biopsia renal (microscopia óptica, coloraciones especiales, IFD)



Comportamiento de la creatinina sérica (sCr) durante la estancia hospitalaria y dos controles ambulatorios

Figura 2  
 Niveles de creatinina sérica

## Discusión

Las crioglobulinas son crioprecipitados compuestos por inmunoglobulinas (poli o monoclonales) y componentes del sistema del complemento, que precipitan a temperaturas inferiores a 37°C y se solubilizan nuevamente con el aumento de la temperatura<sup>1-3</sup>. Tales fenómenos pueden llevar a una vasculitis sistémica de medianos y pequeños vasos, como consecuencia no solo de la presencia de complejos inmunes circulantes, los cuales se depositan en los vasos causando daño tisular mediado por activación del complemento, sino también por una expansión clonal de linfocitos B y mecanismos efectores subsecuentes<sup>4</sup>.

Su hallazgo debe interpretarse en el contexto comórbido y la enfermedad actual del paciente, pues se puede detectar en personas sanas, usualmente en concentraciones bajas (menos de 0,06 gramos por litro)<sup>1,3</sup>. Pueden también aparecer crioglobulinas mixtas policlonales circulantes de forma transitoria durante procesos infecciosos en personas por lo demás sanas (por aclaramiento insuficiente, transitorio, de inmunocomplejos)<sup>1</sup>. Por estos motivos, no se recomienda hacer mediciones séricas de rutina, sino solo ante la sospecha clínica de una complicación crioglobulinémica en una persona con enfermedad de base confirmada (o probable) con potencial de inducirla<sup>1</sup>.

La crioglobulinemia se ha asociado con muchas enfermedades, las cuales pueden agruparse ampliamente en infecciosas, neoplásicas y trastornos autoinmunitarios<sup>3</sup>. En estos pacientes, el pronóstico depende fundamentalmente del compromiso tisular que desarrollen, así como de las comorbilidades<sup>5</sup>.

El porcentaje de pacientes con crioglobulinas circulantes que desarrolla síntomas varía desde un 2 % hasta un 50 %. El 80 % presentan la triada clásica de púrpura, artralgia y debilidad al momento del diagnóstico<sup>6</sup> (ninguna de las cuales presentó el paciente del caso descrito). En los niños es mayor la prevalencia de fiebre prolongada, artritis y compromiso cutáneo<sup>7</sup>.

En más del 90 % de los casos existe una causa de crioglobulinemia identificable al momento del diagnóstico, y se estima que aproximadamente un 20 % presenta nefropatía en ese momento. Del resto, un 30 % presentará complicaciones renales en el curso de la enfermedad, las cuales se discutirán más adelante. El caso presentado hace parte del 10 % de pacientes en quienes no se logra identificar la causa de la crioglobulinemia al momento del diagnóstico<sup>6,8</sup>.

La púrpura cutánea es la manifestación más frecuente de la vasculitis crioglobulinémica (54-82%), y usualmente el primer signo de crioglobulinemia<sup>6,9</sup>; constituye uno de los principales predictores de recaída temprana después del tratamiento de inducción en la criovasculitis (CryoVas) de etiología no infecciosa (junto con el compromiso articular y la necrosis cutánea<sup>10</sup>; sin embargo, en el paciente mencionado no se ha evidenciado ninguna manifestación cutánea hasta el momento.

En cuanto a la etiología más frecuentemente reportada, la hepatitis C explica por lo menos un 90 % de los casos de crioglobulinemia mixta<sup>3,8,11</sup>, siendo la hepatitis B y el VIH otras causas infecciosas (35 a 64 % en coinfección VIH+HCV)<sup>12,13</sup>; en este escenario la terapia antirretroviral, preferiblemente con las terapias libres de interferón en los casos de infección por HCV susceptibles, es de vital importancia<sup>14</sup>.

En el paciente presentado no logró demostrarse ninguna de estas infecciones, a pesar de insistir en el HCV incluso con carga viral (en huésped no inmunocomprometido). Con respecto del riesgo de crioglobulinemia mixta en pacientes con infección por virus de la hepatitis C (HCV), se ha descrito una relación con la duración de la infección, con una incidencia anual del 3 %<sup>8</sup>.

Existen reportes de aislamientos de RNA de HCV en tejido hepático y/o en células mononucleares periféricas (lo que se conoce como hepatitis C oculta), en ausencia de anticuerpos contra HCV (e incluso carga viral negativa); sin embargo, esto se ha descrito en pacientes con compromiso

evidente en la bioquímica hepática y/u otros signos de hepatopatía crónica. Por otro lado, se ha descrito también la rara asociación entre vasculitis crioglobulinémica (CryoVas) e infección por virus de hepatitis E.<sup>15</sup>

En cuanto a las enfermedades autoinmunitarias, el síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR) son las causas más frecuentes y de estas las manifestaciones clínicas de la CryoVas en pacientes con síndrome de Sjögren son las más severas y suelen asociarse a valores de criocrito mucho mayores<sup>2,3</sup>. No logró demostrarse en este caso, después de diversos estudios de extensión y bajas probabilidades clínicas de LES (en quienes la prevalencia estimada de crioglobulinemia es del 30 %)<sup>16</sup> o síndrome de Sjögren, un trastorno autoinmunitario responsable de la crioglobulinemia.

Por otro lado, si los trastornos linfoproliferativos de células B son la causa hematológica más frecuente de crioglobulinemia<sup>4,6,8</sup>, no obstante, pueden detectarse también en personas con neoplasias sólidas como el cáncer de riñón, pulmón e hígado. El paciente referenciado tiene historial de hábito tabáquico pesado, lo cual es factor de riesgo para cáncer, en especial de pulmón (que es a su vez causa de crioglobulinemia); sin embargo, no había en la revisión por sistemas ni estudios séricos/imaginológicos realizadas pistas sugestivas de neoplasia sólida. La IRM se realizó con la intención de demostrar enfermedades infiltrativas que explicaran el cuadro presentado a su ingreso (ej, amiloidosis), pero se descartó tal hipótesis.

Aproximadamente un 10 % de los casos de crioglobulinemia son esenciales (o idiopáticos)<sup>2, 3,17</sup>. En este subgrupo de pacientes hay que tener un alto índice de sospecha de la presencia de gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), que en algunos casos pueden cursar con actividad crioglobulinémica inadvertida y explicar casos “esenciales”. El patrón observado en la electroforesis del caso fue policlonal y no había datos clínicos o de laboratorio que orientaran a esta causa.

El predominio de los signos neurológicos lleva a pensar en un síndrome de hiperviscosidad, y las causas hematológicas son las principales. Este paciente no presentó hallazgos exploratorios ni paraclínicos sugestivos de dicha etiología, y aunque se sabe que puede ocurrir compromiso renal por crioprecipitación intratubular, es aún más raro que se presente como manifestación renal aislada. En estos casos, aunque sin evidencia contundente (o estudios comparativos con la terapia estándar) hasta la fecha, sería de gran utilidad la plasmaféresis<sup>18</sup>. Cuando hay compromiso neurológico las parestesias son lo más frecuente y presentan exacerbaciones en horas de la noche.

Las manifestaciones renales son indolentes en la mitad de los pacientes, y el espectro incluye hematuria microscópica (30 %), proteinuria subnefrótica (15 %), cilindruvia eritrocitaria y grados variables de deterioro de la TFG (40 a 60 % con sCr>1.5 mg/dL al momento del diagnóstico)<sup>3,6,11</sup>. Los síndromes nefrótico y nefrítico son menos frecuentes (21 y 14 %, respectivamente), y más del 70 % se presentan con hipertensión arterial. El paciente estudiado presentó un compromiso renal florido, con las características típicas propias de los síndromes nefríticos (oliguria, hematuria, falla renal aguda, HTA) y nefróticos, y la lesión glomerular que con mayor frecuencia se da en la vasculitis crioglobulinémica con afectación renal: *patrón de GNMP*<sup>19</sup> (reportada en el 60-80 % de los casos).

Sea cual fuere el compromiso a nivel renal, se ha estimado que puede ser detectado aproximadamente entre los 2 y 5 años después de la instauración de la enfermedad, por lo que a pesar de no saber desde cuando data la instauración de la crioglobulinemia en el paciente del caso presentado, podría estimarse un periodo de latencia cercano este.

Los pacientes con glomerulonefritis por vasculitis crioglobulinémica pueden evolucionar a falla renal aguda (e incluso crónica)<sup>6,9</sup>, y la supervivencia a 10 años oscila entre el 33 y 49 %, aunque reportes de supervivencia de hasta el 80 %, siendo factores de mal pronóstico: el género masculino,

infección por HCV, altos niveles de criocrito, bajo C3 y sCr elevada al momento del diagnóstico. El compromiso renal es la principal causa de muerte en estos pacientes, y la glomerulonefritis membranoproliferativa su hallazgo histopatológico más frecuente<sup>5</sup>.

En cuanto al mecanismo de lesión subyacente, la IFD orienta hacia las causas mediadas por inmunocomplejos (IC) y las mediadas por complemento (desregulación de la vía alternativa), con lo que se estrecha el abanico del diagnóstico diferencial<sup>3,11,19</sup>. La ausencia de tinción fuerte para inmunoglobulinas distingue la GNMP debida a disfunción de la vía alterna del complemento de la GNMP mediada por complejos inmunes, y en este caso la biopsia orienta hacia el compromiso mediado por IC. Cuando se hace microscopía electrónica es posible evidenciar en paredes vasculares depósitos mesangiales o de estructura microtubular, organizados, que se asemejan a los encontrados en la glomerulopatía por inmunotactoides (es el diagnóstico diferencial morfológico), pero de una longitud menor y relativamente fáciles de diferenciar por microscopía electrónica<sup>19,20</sup>.

La piedra angular del tratamiento la conforman la inmunosupresión, terapia antivírica (si la causa es una infección susceptible), terapia biológica, y en algunos casos: la aféresis; el criterio para su elección es el mecanismo fisiopatológico más probable (vasculitis vs. hiperviscosidad)<sup>3,14,18,21</sup>. Aunque no hay ensayos clínicos hasta la fecha que evalúen la efectividad y seguridad de los agentes alquilantes, corticoides y antiCD20 (Rituximab)<sup>21</sup>, los datos provenientes de opinión de expertos y estudios observacionales han mostrado buena respuesta con el uso de estos esquemas (bajo diferentes regímenes)<sup>21,22</sup>, sin que haya comparación entre los esquemas ni evidencia de superioridad de uno sobre el otro. En ese orden de ideas, en nuestro paciente se optó por el esquema de ciclofosfamida y bolos de metilprednisona seguido de esteroides a 1mg/kg/día por 2 semanas con plan de desmonte gradual ante una respuesta favorable y franca mejoría de su condición clínica. En ausencia de infección por el VHC, no estaba indicado tratamiento antiviral.

En síntesis, mostramos el caso de un paciente previamente asintomático, sin comorbilidad conocida, quien presentó un cuadro subagudo, con hallazgos clínicos y paraclínicos consistentes con síndrome nefrítico/nefrótico, documentándose un patrón de lesión glomerular de tipo GNMP mediado por inmunocomplejos, asociado a crioglobulinemia mixta sin encontrarse etiología de la misma, y con afectación renal como única manifestación.

## Conclusiones

Las causas, síntomas y desenlaces de los pacientes con crioglobulinemia son variadas, así como las causas de lesión tisular, lo que constituye un escenario complejo que en muchos casos implica consideraciones terapéuticas de similar complejidad. Es deber del médico tratante estar familiarizado con el espectro de las manifestaciones clínicas, así como con las posibles estrategias terapéuticas disponibles para enfrentar esta entidad, que puede incluso llegar a convertirse en una verdadera emergencia (en presencia de CryoVas) y amenazar la vida en algunos casos o dejar secuelas funcionales en otros.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés

## Referencias bibliográficas

1. Andrea Arango CJVF. Crioglobulinemias. *Asoc Colomb Reumatol.* 2012; 40-51.
2. Ghetie D, Mehraban N, Sibley CH. Cold hard facts of cryoglobulinemia. Updates on clinical features and treatment advances. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015; 41(1): 93-108.
3. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med.* 2015; 128(9): 950-5.
4. 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.
5. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Brito-Zerón P, Gómez M-E, et al. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92(5): 273-84.
6. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012; 379(9813): 348-60.
7. Liou YT, Huang JL, Ou LS, Lin YH, Yu KH, Luo SF, et al. Comparison of cryoglobulinemia in children and adults. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013; 46(1): 59-64.
8. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: Immune complex relations. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(4): 227-36.
9. 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. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 33(6): 355-74.
10. Terrier B, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, de Saint-Martin L, et al. Predictors of early relapse in patients with non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: Results from the French nationwide CryoVas survey. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(6): 630-4.
11. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis - A New Look at an Old Entity. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1119-31.
12. Mareddy AS, Rangaswamy D, Vankalakunti M, Prabhu R, Nagaraju SP, Koti N. Immune mediated crescentic MPGN secondary to HBV infection : A rare presentation for a common infection Implications for Practice: 2016; 9(1): 12-6.
13. Scotto G, Cibelli DC, Saracino A, Prato R, Palumbo E, Fazio V, et al. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. *J Infect.* 2006; 52(4): 294-9.
14. Retamozo S, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Treatment of cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *Med Clin (Barc).* 2015; 144(9): 410-7.
15. Guinault D, Ribes D, Delas A, Milongo D, Abravanel F, Puissant-Lubrano B, et al. Hepatitis E Virus-Induced Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in a Nonimmunocompromised Person. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(4): 660-3.
16. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Trejo O, Yagüe J, Sisó A, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2001; 30(5): 366-73.
17. Tedeschi A, Baratè C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Rev.* 2007; 21(4): 183-200.
18. Rockx MA, Clark WF. Plasma exchange for treating cryoglobulinemia: A descriptive analysis. *Transfus Apher Sci.* 2010; 42(3): 247-51.
19. Arias LF. Glomerulonephritis membranoproliferativa y enfermedad de depósitos densos [Internet]. *Kidney Pathology University of Antioquia.* p. chap 9. Available from: [www.kidney pathology.com](http://www.kidney pathology.com). publication date: february 10<sup>th</sup> 2007. Revised june 15<sup>th</sup> 2016.
20. Colvin, Chang, Farris K. *Diagnostic Pathology-Kidney.* Elsevier. 2016; 1: 120-127.
21. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, Scaini P, Sebastiani M, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: Results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011; 11(1): 48-55.
22. Visentini M, Tinelli C, Colantuono S, Monti M, Ludovisi S, Gragnani L, et al. Efficacy of low-dose rituximab for the treatment of mixed cryoglobulinemia vasculitis: Phase II clinical trial and systematic review. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(10): 889-96.