

BMJ Best Practice

Crioglobulinemia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	14
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	20
Novidades	25
Acompanhamento	26
Recomendações	26
Complicações	26
Prognóstico	28
Diretrizes	29
Diretrizes de diagnóstico	29
Diretrizes de tratamento	29
Referências	30
Imagens	35
Aviso legal	37

Resumo

- ◆ Refere-se à presença de crioglobulinas no soro. Crioglobulinas são imunoglobulinas que se precipitam reversivelmente a temperaturas abaixo de 37 °C (abaixo de 98.6 °F).
- ◆ A crioglobulinemia do tipo I costuma estar associada a distúrbios linfoproliferativos (por exemplo, macroglobulinemia de Waldenström); os tipos II e III (crioglobulinemia mista) a quadros autoimunes e infecciosos, particularmente infecção por vírus da hepatite C (HCV).
- ◆ O quadro clínico inclui uma tríade de púrpura, fraqueza e artralgia. O comprometimento multissistêmico pode incluir rins, fígado e sistema nervoso.
- ◆ O diagnóstico baseia-se em achados clínicos e laboratoriais. A vasculite leucocitoclástica é a característica histológica da crioglobulinemia mista.
- ◆ Uma crioglobulinemia mista secundária à infecção crônica por HCV deve incluir estratégias de erradicação viral, além de imunossupressão.

Definição

Crioglobulinemia se refere à presença de crioglobulinas no soro. Crioglobulinas são imunoglobulinas que se precipitam reversivelmente a temperaturas abaixo de 37 °C (abaixo de 98.6 °F). A crioglobulinemia do tipo I geralmente está associada a distúrbios linfoproliferativos. Os tipos II e III podem estar associados a distúrbios infecciosos (infecção pelo vírus da hepatite C) ou autoimunes.[1] [2] O quadro clínico inclui uma tríade de púrpura, fraqueza e artralgia. Pode ocorrer um comprometimento multissistêmico, afetando principalmente rins, fígado e sistema nervoso. Vasculite de pequenos vasos disseminada foi demonstrada em estudos post-mortem.[3] [4]

Epidemiologia

Não há estudos epidemiológicos adequados em relação à prevalência global de crioglobulinemia.[4] A crioglobulinemia mista (CM) é o tipo mais comum, e está fortemente associada à infecção crônica pelo vírus da hepatite C.[1] [2] A CM é mais comum no sul da Europa que no norte da Europa e nos EUA.

Crioglobulinas podem ser detectadas em até 50% dos pacientes com crioglobulinemia, mas apenas uma pequena proporção poderá desenvolver a síndrome crioglobulinêmica.[4]

Etiologia

A crioglobulinemia do tipo I geralmente está associada a distúrbios linfoproliferativos. Os tipos II e III (ou a crioglobulinemia mista [CM]) podem estar associados a distúrbios infecciosos ou autoimunes.[1] [2] Apenas uma pequena subpopulação de pacientes com CM apresenta crioglobulinemia isolada, chamada de crioglobulinemia "essencial".

Distúrbios linfoproliferativos

- A crioglobulinemia do tipo I está geralmente associada a mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfocítica crônica ou linfomas não Hodgkin de células B.[4]
- Os distúrbios linfoproliferativos mais comumente associados à CM são os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. A presença destes está associada a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) em 50% dos casos.[6]

Infecção

- A infecção por HCV é a causa mais comum da CM. Infecção crônica por HCV foi associada à estimulação da proliferação policlonal de células B, da qual pode emergir uma população monoclonal.[4] As estimativas dessa associação varia entre 30% e 95%, com incidências maiores na área do Mediterrâneo. Em pacientes com infecção crônica por HCV, a crioglobulinemia pode estar presente em 20% a 56% dos casos, mas menos de um terço destes são sintomáticos.[2] [4] [7]
- Estudos sobre crioglobulinemia em pessoas HCV-negativas revelaram que as associações virais não HCV comuns incluem infecção por hepatite B e vírus da imunodeficiência humana (HIV).[2] [3]

Distúrbios autoimunes

- As doenças autoimunes mais comumente associadas à CM incluem síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, doença do tecido conjuntivo não diferenciada e vasculite.[6] [8]

- Foi observada a sobreposição com infecção por HCV coexistente, especialmente com síndrome de Sjögren e poliarterite nodosa.

Fisiopatologia

Crioglobulinas do tipo I são anticorpos monoclonais produzidos por células B malignas autônomas. O tipo II tem uma imunoglobulina M (IgM) monoclonal que forma complexos com imunoglobulina G (IgG) policlonal. No tipo III, IgMs policlonais formam complexos com IgGs policlonais.

Na crioglobulinemia mista (CM), a crioprecipitação pode ocorrer devido a diversos fatores. Anticorpos do isotipo IgG 3 apresentam uma propriedade físico-química única que lhes permitem autoassociar via interações Fc-Fc, independentemente de suas especificidades. Essa propriedade pode ser necessária para conferir atividade de crioglobulina. No entanto, outros fatores como temperatura, pH, concentração de crioglobulina, ligação covalente e sialilação de resíduos também podem contribuir.[1] [9] As crioglobulinas do tipo I, que geralmente são IgG ou IgM monoclonais, podem se autoagregar devido às propriedades físico-químicas das imunoglobulinas.[1]

A expressão patogênica da crioglobulinemia sintomática provavelmente se deve à deposição de imunocomplexos. No entanto, a expressão clínica não parece estar correlacionada a níveis de criócrito ou à concentração do fator reumatoide na CM.[1]

Classificação

De acordo com a composição da imunoglobulina (Ig)[5]

A crioglobulinemia geralmente é classificada em 3 tipos (classificação de Brouet):

- Tipo I: imunoglobulinas monoclonais isoladas; 10% a 15% dos distúrbios de crioglobulinas são do tipo I. Essas crioglobulinas são compostas por apenas uma imunoglobulina monoclonal. A paraproteína IgM (imunoglobulina M) é observada com mais frequência que a paraproteína IgG (imunoglobulina G). O isotipo IgA (imunoglobulina A) raramente é observado.[2]
- Tipo II: imunoglobulina monoclonal com atividade policlonal contra outras imunoglobulinas, geralmente imunoglobulina M (IgM) reativa à IgG.
- Tipo III: imunoglobulina policlonal de mais de um tipo.

A crioglobulinemia mista (CM) engloba crioglobulinas do tipo II e III. O tipo II tem uma imunoglobulina M (IgM) monoclonal que forma complexos com imunoglobulina G (IgG) policlonal. No tipo III, IgMs policlonais formam complexos com IgGs policlonais. Testes mais sensíveis que utilizam immunoblotting revelaram que pode haver uma subpopulação de pacientes com IgM oligoclonal que forma complexos com IgG. Foram descritos como pacientes com crioglobulinemia do tipo II-III.[4] A IgM apresenta atividade de fator reumatoide (FR).

Prevenção primária

Como a hepatite B é um fator de risco para desenvolvimento de crioglobulinemia, a imunização para prevenir a infecção e, conseqüentemente, sequelas da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) podem desempenhar um papel importante na prevenção primária.

Nos EUA, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam vacinação rotineira contra hepatite B em bebês.^[10] Para adultos, a vacinação contra hepatite B é recomendada apenas se o estilo de vida, condições clínicas ou outros fatores de risco estiverem presentes.^[11]

Rastreamento

Infecção pelo vírus da hepatite C (HCV)

Não há evidência alguma para recomendar o rastreamento em pacientes assintomáticos com infecção por HCV, pois o rastreamento não parece alterar o tratamento desses pacientes.

Prevenção secundária

Em pacientes com doença viral ativa (vírus da hepatite C [HCV], HBV, vírus da imunodeficiência humana [HIV]), devem ser tomadas precauções para evitar a disseminação dessas infecções.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem branco de 40 anos se apresenta com poliartralgia, fadiga e fraqueza. Ao exame físico é digno de nota a presença de púrpura de membros inferiores e a ausência de sinais objetivos de sinovite. A investigação laboratorial revela elevação leve das transaminases, fator reumatoide (FR) positivo e fator antinuclear (FAN) positivo baixo. A biópsia de pele revela vasculite leucocitoclástica. Testes subsequentes mostram presença de anticorpos antivírus da hepatite C, e confirmaram replicação ativa por reação em cadeia da polimerase.

Caso clínico #2

Um homem de 65 anos de idade apresenta história de 6 meses de úlceras que não cicatrizam nos membros inferiores. O exame vascular é negativo para insuficiência arterial e venosa. Biópsias de pele são inespecíficas. O exame físico revela acrocianose e úlceras grandes que não cicatrizam nos membros inferiores. A investigação laboratorial revela uma notável anemia normocítica normocrômica, elevada velocidade de hemossedimentação (VHS) e comprometimento renal leve.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A crioglobulinemia pode ser assintomática ou se manifestar agudamente. A crioglobulinemia mista (CM) foi primeiramente descrita como uma tríade de púrpura, fraqueza e artralgia.[12] No entanto, o quadro clínico de crioglobulinemia varia de assintomático a uma síndrome crioglobulinêmica que consiste em púrpura e vasculite leucocitoclástica com envolvimento de diversos órgãos.[4]

O ritmo e a extensão da avaliação dependem da manifestação. A crioglobulinemia do tipo I geralmente está associada a distúrbios linfoproliferativos. A CM está associada a distúrbios infecciosos ou autoimunes, principalmente infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV).[1] [2] Se, durante a avaliação para crioglobulinemia, o paciente for diagnosticado com uma neoplasia hematológica, seu encaminhamento para um hematologista é imperativo.

Avaliação clínica

Uma avaliação clínica detalhada pode fornecer pistas sobre o tipo de crioglobulinemia e suas complicações:

- Presença de acrocianose, fenômeno de Raynaud, úlceras cutâneas, gangrena e, com menos frequência, púrpura, doença renal ou distúrbio neurológico devem aventar a possibilidade de crioglobulinemia do tipo I.[1] Esta pode ser complicada pela síndrome de hiperviscosidade com risco de vida, a qual pode manifestar-se com sangramento, distúrbios visuais, diplopia, ataxia, cefaleia e confusão mental. Podem ser observados sinais de hemorragia retiniana e trombose da veia retiniana.[13] [14]
- A CM deve ser suspeitada em pacientes com sinais e sintomas condizentes com vasculite de vasos pequenos a médios. Estes incluem a presença de púrpura, mononeurite múltipla ou glomerulonefrite.[15] Pode sugerir uma investigação mais rápida com atenção particular à função

de múltiplos órgãos.[16] Outras manifestações podem incluir artralgia, síndrome seca, fraqueza ou hipertensão em pacientes com comprometimento renal.

[Fig-2]

Investigações iniciais

- A detecção de crioglobulinas séricas é necessária para classificação da síndrome crioglobulinêmica. Como as crioglobulinas se precipitam em baixas temperaturas, a coleta e o processamento da amostra são fundamentais. A coleta de sangue (10-20 mL de sangue são necessários), a coagulação e a separação sérica devem ser realizados a 37 °C (98.6 °F). O crioprecipitado deve ser reaquecido a 37 °C (98.6 °F) por 24 horas para o teste de reversibilidade. O crioprecipitado de imunoglobulina (Ig) é isolado e analisado por imunoeletroforese ou imunofixação. Os métodos de medição dos crioprecipitados variam, e os níveis de criócrito não se correlacionam com a atividade da doença.[1] [4] No entanto, a súbita diminuição dos níveis de crioglobulina com aumento dos níveis de C4 pode ser um sinal de evolução de um distúrbio linfoproliferativo.[17] Acredita-se que isso reflita a mudança de células B policlonais produtoras de anticorpos para células B malignas que não mais produzem imunoglobulinas.[4]
- Outros marcadores de atividade são o fator reumatoide, os componentes do complemento C1q, C3, C4, CH50 (atividade total do complemento) e os reagentes de fase aguda, proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS).[1] [4] [18] Os achados podem incluir fator reumatoide IgM (imunoglobulina M) positivo, VHS elevada e anemia normocítica normocrômica. Os componentes C1q e C4 do complemento podem estar baixos.
- A avaliação do comprometimento de órgãos deve incluir hemograma completo, um perfil bioquímico abrangente e urinálise. Eletrocardiograma (ECG) e radiografia torácica são indicados em pacientes com suspeita de comprometimento múltiplo de órgãos.[4]
- A etiologia da vasculite deve ser avaliada pela realização dos seguintes testes: fator antinuclear (FAN), anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), anticorpo contra o antígeno nuclear extraível (ENA), anticorpos dirigidos contra ácido desoxirribonucleico de fita dupla (dsDNA), ensaio de complemento e biópsias específicas (por exemplo, depósitos de imunoglobulina A (IgA) na pele ou no rim são sugestivos de púrpura de Henoch-Schönlein).
- Se houver suspeita de uma causa viral, recomenda-se realizar testes para anticorpos anti-HCV e hepatite B.[4]

Investigações adicionais

- Testes para autoimunidade podem incluir anticorpos como FAN, contra antígenos da síndrome de Sjögren (SSA, SSB) e contra ENA, dependendo do quadro clínico.[4] [19]
- O teste de vírus da imunodeficiência humana (HIV) é recomendado quando há suspeita de alguma causa viral.[4]

Fatores de risco

Fortes

infecção pelo vírus da hepatite C (HCV)

- As estimativas da associação de infecção por HCV e crioglobulinemia mista varia entre 30% e 95%, com incidências maiores na área do Mediterrâneo. Em pacientes com infecção crônica por HCV, a

crioglobulinemia pode estar presente em 20% a 56% dos casos, mas menos de um terço destes são sintomáticos.[2] [4] [7]

Fracos

outras infecções virais

- Estudos sobre crioglobulinemia em pessoas HCV-negativas demonstraram ser comum a associação com vírus que não o HCV, incluindo infecção por hepatite B e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).[2] [3]

doenças autoimunes

- As afecções autoimunes mais comumente associadas à crioglobulinemia mista incluem síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico (LES), [Fig-1]

esclerodermia, doença do tecido conjuntivo não diferenciada e vasculite.[6] [8] No entanto, foram observadas algumas sobreposições com infecção por HCV coexistente, especialmente com síndrome de Sjögren e poliarterite nodosa.

distúrbios linfoproliferativos

- A crioglobulinemia do tipo I frequentemente está associada a mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfocítica crônica e linfomas não Hodgkin de células B.[4]
- Os distúrbios linfoproliferativos mais comumente associados à crioglobulinemia mista são os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Em um estudo, a presença desses distúrbios foi associada à infecção por HCV em 50% dos casos.[6]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem hepatite C, hepatite B e infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV); distúrbios autoimunes e distúrbios linfoproliferativos.

artralgia (comum)

- Artralgias são comuns entre pacientes com crioglobulinemia relacionada ao vírus da hepatite C (HCV). Em um estudo de 114 pacientes com crioglobulinemia mista devida ao HCV, 45% dos pacientes relataram sintomas reumáticos. Artrite reumatoide típica foi encontrada em 10% dos pacientes e artrite soronegativa em 17% dos pacientes. Pacientes sem sintomas reumáticos apresentaram um nível médio de criócrito $<0.5\%$ em 50% dos casos.[20]
- Como as crioglobulinas apresentam atividade de fator reumatoide, a presença de doença erosiva e polipeptídeos citrulinados anticíclicos pode sugerir artrite reumatoide em vez de artrite relacionada à crioglobulinemia.[21]

fraqueza (comum)

- Fraqueza foi descrita, junto com púrpura e artralgia, como uma característica cardinal em um estudo de série de casos constituído por 9 pacientes com crioglobulinemia mista.[12]

vasculite (comum)

- Geralmente se apresenta como púrpura e vasculite leucocitoclástica. Metade dos pacientes pode ter depósitos imunes demonstráveis nas paredes vasculares.[3] Comprometimento mais extenso resulta em neuropatia periférica e comprometimento renal. Em uma série de casos constituída por 40 pacientes acompanhados por 21 anos, observou-se vasculite na parede de vasos médios afetando o trato gastrointestinal, o sistema nervoso central (SNC), músculos, pulmões e glândulas suprarrenais em autópsias de 9 pacientes.[3]

púrpura vascular de membros inferiores (comum)

- Pode ser intermitente e varia de petéquias isoladas a lesões vasculíticas graves complicadas por úlceras. Em pacientes com púrpura crônica, também pode ocorrer descoloração da pele. Surto purpúreo podem ocorrer no mesmo período do dia, talvez relacionados aos níveis de criócrito.[7] [Fig-2]

Outros fatores de diagnóstico

neuropatia periférica (comum)

- Ocorre comumente com crioglobulinemia mista. A neuropatia afeta principalmente os membros inferiores. A neuropatia sensorial é encontrada com mais frequência, seguida pela neuropatia motora e pela mononeurite múltipla.[22] [23] O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) é raro, mas está associado a disfunção cognitiva e a mudanças na substância branca periventricular à ressonância nuclear magnética (RNM).[24]

sintomas de secura (comum)

- Metade dos pacientes com crioglobulinemia mista relata sintomas de secura.[4] Isso pode estar relacionado a uma infecção concomitante pelo vírus da hepatite C (HCV).
- Em um estudo multicêntrico, pacientes com síndrome seca relacionada ao HCV apresentaram artralgia, vasculite e neuropatia com mais frequência que pacientes com síndrome de Sjögren primária. Isso sugere um papel importante da crioglobulinemia nas características extraglandulares observadas na síndrome seca relacionada à infecção por HCV. Foi observada uma maior prevalência de crioglobulinemia, fator reumatoide e hipocomplementemia. Setenta por cento dos pacientes com síndrome seca relacionada ao HCV apresentaram fator antinuclear (FAN) positivo, mas dois terços destes eram negativos para antígenos de síndrome de Sjögren (SSA/SSB).[19]

hipertensão (comum)

- Cerca de um terço dos pacientes com crioglobulinemia mista pode apresentar comprometimento renal.[5] [25] Proteinúria, hematúria e hipertensão arterial são características geralmente presentes. Síndromes nefrótica e nefrítica podem ocorrer em 25% dos pacientes.[26]
- O teste de imunofluorescência pode demonstrar depósitos subendoteliais intraglomerulares de imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina M (IgM) e componentes de complemento. Vasculite de pequenos vasos é raramente observada.[27] [28] Os níveis dos componentes iniciais do complemento (C1q, C4) geralmente são baixos. O desenvolvimento de uremia pode ocorrer em 20% dos pacientes com crioglobulinemia mista após 10 anos.[29]

Fenômeno de Raynaud (incomum)

- Pode ocorrer em cerca de um terço dos pacientes com crioglobulinemia do tipo I.

úlceras cutâneas de membros inferiores (incomum)

- A presença de úlceras cutâneas de membros inferiores indica a possibilidade de crioglobulinemia do tipo I.[1]

diplopia (incomum)

- A crioglobulinemia do tipo I pode ser complicada pela síndrome de hiperviscosidade com risco de vida. Os sinais e sintomas incluem sangramento, distúrbios visuais, diplopia, ataxia, cefaleia e confusão mental. A viscosidade plasmática ou sérica pode ser medida em pacientes que apresentam esses sintomas.[30]

ataxia (incomum)

- A crioglobulinemia do tipo I pode ser complicada pela síndrome de hiperviscosidade com risco de vida. Os sinais e sintomas incluem sangramento, distúrbios visuais, diplopia, ataxia, cefaleia e confusão mental. A viscosidade plasmática ou sérica pode ser medida em pacientes que apresentam esses sintomas.[30]

cefaleia (incomum)

- A crioglobulinemia do tipo I pode ser complicada pela síndrome de hiperviscosidade com risco de vida. Os sinais e sintomas incluem sangramento, distúrbios visuais, diplopia, ataxia, cefaleia e confusão mental. A viscosidade plasmática ou sérica pode ser medida em pacientes que apresentam esses sintomas.[30]

confusão (incomum)

- A crioglobulinemia do tipo I pode ser complicada pela síndrome de hiperviscosidade com risco de vida. Os sinais e sintomas incluem sangramento, distúrbios visuais, diplopia, ataxia, cefaleia e confusão mental. A viscosidade plasmática ou sérica pode ser medida em pacientes que apresentam esses sintomas.[30]

hemorragia retiniana/trombose da veia retiniana (incomum)

- Podem ser observados sinais de hemorragia retiniana e trombose da veia retiniana.[13] [14] A viscosidade plasmática ou sérica pode ser medida.[30]

acrocianose (incomum)

- A presença de acrocianose indica a possibilidade de crioglobulinemia do tipo I (macroglubulinemia de Waldenström).[1]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
pesquisa qualitativa de crioglobulinas séricas em jejum <ul style="list-style-type: none"> Para evitar resultados falso-positivos devidos a criofibrinogenemia ou produtos precipitados por heparina, deve-se examinar amostras de sangue sem anticoagulação. Se forem usadas amostras contendo anticoagulantes, o fibrinogênio plasmático será convertido em fibrina, a qual pode apresentar propriedades crioprecipitáveis. Assim, em vez de plasma, deve ser usado soro. Amostras em jejum são preferíveis, para minimizar amostras turvas.[4] [31] As crioglobulinas podem não ser detectadas inicialmente. Deve-se considerar a repetição do teste sob condições mais vigorosas. 	presença de crioglobulinas
Hemograma completo	pode ser normal
perfil bioquímico sérico abrangente <ul style="list-style-type: none"> Para avaliar função renal e hepática. Elevação das transaminases pode sugerir a presença de hepatite. Disfunção renal deve alertar o médico para uma possível glomerulonefrite subjacente. 	pode estar elevado
velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa	pode estar elevado
urinálise <ul style="list-style-type: none"> Sugestiva de comprometimento renal.[4] 	pode revelar sedimento urinário ativo, hematúria e proteinúria
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Testes iniciais de referência em pacientes com doença significativa.[4] 	pode evidenciar isquemia
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Indicada se houver suspeita de comprometimento respiratório. 	pode evidenciar infiltrados
fator reumatoide <ul style="list-style-type: none"> A IgM apresenta atividade de fator reumatoide (FR). 	pode ser positiva
componentes CH50, C3, C4 do complemento <ul style="list-style-type: none"> Pode-se observar depressão acentuada dos componentes iniciais C1q e C4 do complemento, mas os níveis do componente C3 continua relativamente normal e pode flutuar com a atividade da doença. Os níveis de CH50 também estão reduzidos. Em pacientes com crioglobulinemia relacionada ao vírus da hepatite C tratados com interferona, os níveis de VHS, C4 e CH50 continuam dentro da faixa normal.[1] [4] [18] 	pode estar baixo
anticorpo antívirus da hepatite C (anti-HCV) <ul style="list-style-type: none"> A infecção pelo vírus da hepatite C está fortemente associada à crioglobulinemia mista. Sorologias virais positivas indicam infecção ativa.[4] 	pode ser positiva
anticorpo antívirus da hepatite B <ul style="list-style-type: none"> Sorologias virais positivas indicam infecção ativa.[4] 	pode ser positiva

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
anticorpo antívirus da imunodeficiência humana (anti-HIV) <ul style="list-style-type: none"> Sorologias virais positivas indicam infecção ativa.[4] 	pode ser positiva
fator antinuclear (FAN), síndrome de Sjögren A (SSA), antígeno nuclear extraível (ENA) <ul style="list-style-type: none"> Testes de autoimunidade podem incluir anticorpos como FAN, contra antígenos da síndrome de Sjögren (SSA, SSB) e contra antígeno nuclear extraível (ENA). Os resultados precisam ser interpretados no contexto do quadro clínico.[4] [19] 	pode ser positiva
biópsia de pele <ul style="list-style-type: none"> Uma biópsia de pele de uma lesão relativamente nova deve ser realizada em pacientes adultos com suspeita de vasculite leucocitoclástica. Esta é a característica típica da crioglobulinemia mista. 	vasculite leucocitoclástica

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Vasculite de pequenos a médios vasos	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum sinal/sintoma de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> Mimetizantes de vasculites, como endocardite subaguda, precisam ser identificados urgentemente. A vasculite pode apresentar risco de vida, especialmente se houver falência múltipla de órgãos significativa. Como a vasculite de vasos médios pode ocorrer devido a infecções virais subjacentes, sintomas de isquemia mesentérica, evidências de descompensação cardíaca ou hipertensão também devem ser procurados. Hemoculturas, ecocardiografia, teste de vírus da imunodeficiência humana (HIV), anticorpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico e investigação de outras doenças infecciosas sugeridas pela história (por exemplo, sorologias para febre maculosa das Montanhas Rochosas) devem ser realizados. Hemograma completo, perfil bioquímico sérico abrangente e urinálise devem ser realizados para dimensionar a extensão da vasculite.^[4] Fator antinuclear (FAN) e anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), anticorpo contra o antígeno nuclear extraível (ENA), dsDNA, testes para complemento, contagem de eosinófilos e biópsias específicas (por exemplo, depósitos de imunoglobulina A (IgA) na pele ou no rim sugestivos de púrpura de Henoch-Schönlein) devem ser realizados para estabelecer a etiologia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Criofibrinogenemia	<ul style="list-style-type: none">Isquemia tecidual aguda e gangrena em áreas inexplicáveis; distúrbio raro.[32]	<ul style="list-style-type: none">A criofibrinogenemia é um distúrbio raro que deve ser considerado em qualquer paciente que apresente isquemia tecidual aguda e gangrena em áreas inexplicáveis.[32] Crioglobulinas e outras causas de doenças vaso-oclusivas devem ser descartadas.Criofibrinogênios são detectados por precipitação a frio.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento de crioglobulinemia mista (CM) é decidido com base na atividade/gravidade dos sintomas clínicos. Como a CM tem forte associação com a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV), a consideração inicial na presença de infecção ativa por HCV geralmente é tratar a infecção. Pacientes com outras infecções virais como hepatite B e vírus da imunodeficiência humana (HIV) devem ser tratados com a terapia antiviral apropriada.

Pacientes assintomáticos podem ser mantidos sob observação ou apenas tratados para infecção ativa por HCV. Pacientes com doença leve a moderada, manifestada pela presença de púrpura, fraqueza, artralgia ou neuropatia leve, são tratados com corticosteroides em doses baixas e terapia antiviral. Aqueles com doença moderada a grave, com base na presença de vasculite leucocitoclástica, mononeurite múltipla e glomerulonefrite podem precisar urgentemente de agentes imunossupressores antes da iniciação da terapia para HCV crônica. Quando há manifestações graves e rapidamente progressivas ou doença com risco de vida, a plasmaférese em combinação com imunossupressão é o tratamento de primeira escolha.[33]

O tratamento do HCV sofreu grandes alterações com a chegada dos agentes antivirais orais. Devem ser seguidas as diretrizes locais sobre recomendações de tratamento para HCV.[34] [35] Uma pequena série de casos mostra aumento da eficácia com a adição das terapias orais mais recentes às terapias à base de interferona para vasculite crioglobulinêmica relacionada a HCV.[36] [37] Outra pequena série de casos sugere que o tratamento pode precisar ser mais longo se forem usados apenas agentes antivirais orais.[38] Quando é necessário considerar a terapia antiviral no contexto de crioglobulinemia relacionada a HCV, deve-se consultar um hepatologista com o objetivo de estadiar a doença hepática e obter recomendações no que diz respeito à terapia mais adequada considerando as comorbidades do paciente, como insuficiência renal.

A crioglobulinemia do tipo I é mais frequentemente associada a neoplasias hematológicas como mieloma múltiplo ou macroglobulinemia de Waldenström. O tratamento da síndrome crioglobulinêmica é alcançado pelo tratamento específico da malignidade subjacente.

Crioglobulinemia mista assintomática

Em pacientes assintomáticos, o monitoramento cuidadoso das manifestações de crioglobulinemia como úlceras, acrocianose, gangrena digital e púrpura geralmente é suficiente. Os pacientes devem ser acompanhados inicialmente a cada 2 ou 3 meses.

CM é fortemente associada à infecção crônica por HCV. Devem ser seguidas as diretrizes locais sobre recomendações de tratamento para HCV.[34] Quando é necessário considerar a terapia antiviral no contexto de crioglobulinemia relacionada a HCV, deve-se consultar um hepatologista com o objetivo de estadiar a doença hepática e obter recomendações no que diz respeito à terapia mais adequada considerando as comorbidades do paciente, como insuficiência renal.

Crioglobulinemia mista leve a moderada

Para pacientes com manifestações leves a moderadas (púrpura, fraqueza, artralgia, artrite, neuropatia leve), são indicados corticosteroides em doses baixas. Terapia antiviral para HCV deve ser considerada para pacientes com infecção ativa. Deve-se consultar um hepatologista de forma que a doença hepática possa ser estadiada e para ajudar na escolha da terapia mais apropriada considerando as comorbidades do paciente, como insuficiência renal.

Crioglobulinemia mista moderada a grave

Pacientes com manifestações moderadas a graves (vasculite leucocitoclástica, mononeurite múltipla, glomerulonefrite) precisam de tratamento imunossupressor urgente antes de iniciarem a terapia para infecção crônica por HCV.

Corticosteroides em doses médias são usados para tratar glomerulonefrite moderada e vasculite cutânea. Doses mais altas são indicadas na presença de mononeurite múltipla e glomerulonefrite grave. A maior preocupação ao usar agentes imunossupressores é a reativação ou o aumento da replicação viral.[39] A resposta a corticosteroides isolados ou em combinação com alfa-interferona para manifestações vasculíticas é variável.[33]

Uma metanálise sugeriu que a terapia antiviral pode ser mais efetiva que a imunossupressão no tratamento de glomerulonefrite associada a CM por HCV.[40] Entretanto, as evidências estão evoluindo para a incorporação de tratamentos de HCV mais recentes no tratamento de crioglobulinemia. Devem ser seguidas as diretrizes locais sobre recomendações de tratamento para HCV.[34] Quando é necessário considerar a terapia antiviral no contexto de crioglobulinemia relacionada a HCV, deve-se consultar um hepatologista com o objetivo de estadiar a doença hepática e obter recomendações no que diz respeito à terapia mais adequada considerando as comorbidades do paciente, como insuficiência renal.

Azatioprina e ciclofosfamida têm sido usadas para tratar manifestações graves da síndrome crioglobulinêmica. No entanto, elas não foram estudadas em larga escala e podem estar associadas à significativa toxicidade.[41]

O rituximabe (um anticorpo monoclonal direcionado para células B CD20) pode ser considerado em alguns pacientes que não sejam candidatos à terapia antiviral e que não apresentem evidência de infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite B.[42] Pode ser considerado como tratamento para CM quando outras terapias tiverem falhado, em pacientes com vasculite crioglobulinêmica ou se comorbidades impedirem outras terapias. Estudos iniciais em pacientes com CM secundária à infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) demonstraram que o rituximabe melhorou os sinais de vasculite e os níveis de crioglobulina na maioria dos pacientes,[43] melhorou a neuropatia periférica[44] e pode ter um efeito poupador de corticosteroides.[45] As recomendações iniciais para seu uso em pacientes com crioglobulinemia mista secundária à infecção por HCV foram baseadas em uma variedade de pequenos estudos tipo caso-controle.[46] Mais recentemente, um ECRC aberto e prospectivo envolvendo 59 pacientes com vasculite crioglobulinêmica demonstrou uma parcela significativamente maior de pacientes que toleraram e continuaram a terapia com rituximabe por até 12 meses, comparados com um dos 3 tratamentos padrão (plasmaférese; azatioprina ou ciclofosfamida; ou glicocorticoides).[42] Além disso, o rituximabe pareceu ser uma terapia superior para as 3 manifestações de órgãos-alvo (úlceras cutâneas, nefrite comprovada por biópsia e neuropatia periférica), e foi tão eficaz quanto a terapia convencional. No entanto, houve mais mortes no grupo que tomou rituximabe, embora isso possa refletir um viés de sobrevivência nesse grupo, pois a maioria dos pacientes do grupo-controle em tratamentos padrão não manteve o tratamento inicial por mais de 1 mês e, 23 dos 29 pacientes mudaram para o rituximabe. Não houve relato de exacerbação de hepatite no grupo rituximabe. Portanto, embora existam dados que apoiem o uso de rituximabe na crioglobulinemia mista, a decisão de usar esse agente deve ser individualizada, com aconselhamento cuidadoso ao paciente em relação aos efeitos colaterais adversos em longo e curto prazo.[42]

Crioglobulinemia grave com progressão rápida

Plasmaférese com imunossupressão sequencial é usada em pacientes com gangrena nos membros, comprometimento fulminante de múltiplos órgãos, glomerulonefrite grave, neuropatia periférica progressiva e úlceras graves de membros inferiores.[47] No entanto, mais estudos são necessários para definir seu papel nesse quadro.[48]

Tratamento imunossupressor com ciclofosfamida e corticosteroides intravenosos costumam ser usados, embora as evidências sejam limitadas quanto a indicações específicas e ao esquema de tratamento ideal com ciclofosfamida. Em alguns estudos, o tratamento começou com ciclofosfamida intravenosa em dose mensal, e a administração diária foi reservada para casos refratários.[49] [50]

O tratamento com ciclofosfamida oral por 5 a 6 semanas durante a redução gradual de sessões de aférese se mostrou eficaz na prevenção do efeito rebote observado após a descontinuação de plasmaférese.[4]

O rituximabe (um anticorpo monoclonal direcionado para células B CD20) pode ser considerado em alguns pacientes que não sejam candidatos à terapia antiviral e que não apresentem evidência de infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite B.[42] Pode ser considerado como tratamento para CM quando outras terapias tiverem falhado, em pacientes com vasculite crioglobulinêmica ou se comorbidades impedirem outras terapias. Estudos iniciais em pacientes com CM secundária à infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) demonstraram que o rituximabe melhorou os sinais de vasculite e os níveis de crioglobulina na maioria dos pacientes,[43] melhorou a neuropatia periférica[44] e pode ter um efeito poupador de corticosteroides.[45] As recomendações iniciais para seu uso em pacientes com crioglobulinemia mista secundária à infecção por HCV foram baseadas em uma variedade de pequenos estudos tipo caso-controle.[46] Mais recentemente, um ECRC aberto e prospectivo envolvendo 59 pacientes com vasculite crioglobulinêmica demonstrou uma parcela significativamente maior de pacientes que toleraram e continuaram a terapia com rituximabe por até 12 meses, comparados com um dos 3 tratamentos padrão (plasmaférese; azatioprina ou ciclofosfamida; ou glicocorticoides).[42] Além disso, o rituximabe pareceu ser uma terapia superior para as 3 manifestações de órgãos-alvo (úlceras cutâneas, nefrite comprovada por biópsia e neuropatia periférica), e foi tão eficaz quanto a terapia convencional. No entanto, houve mais mortes no grupo que tomou rituximabe, embora isso possa refletir um viés de sobrevivência nesse grupo, pois a maioria dos pacientes do grupo-controle em tratamentos padrão não manteve o tratamento inicial por mais de 1 mês e, 23 dos 29 pacientes mudaram para o rituximabe. Não houve relato de exacerbação de hepatite no grupo rituximabe. Portanto, embora existam dados que apoiem o uso de rituximabe na crioglobulinemia mista, a decisão de usar esse agente deve ser individualizada, com aconselhamento cuidadoso ao paciente em relação aos efeitos colaterais adversos em longo e curto prazo.[42]

Devem ser seguidas as diretrizes locais sobre recomendações de tratamento para HCV.[34] Quando é necessário considerar a terapia antiviral no contexto de crioglobulinemia relacionada a HCV, deve-se consultar um hepatologista com o objetivo de estadiar a doença hepática e obter recomendações no que diz respeito à terapia mais adequada considerando as comorbidades do paciente, como insuficiência renal.

Crioglobulinemia associada à malignidade (tipo I)

A crioglobulinemia do tipo I é mais frequentemente associada a neoplasias hematológicas como mieloma múltiplo ou macroglobulinemia de Waldenström. O tratamento da síndrome crioglobulinêmica é alcançado pelo tratamento específico da malignidade subjacente.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)		
crioglobulinemia mista		
■ assintomático	1a	observação
	adjunto	terapia antiviral para hepatite C
■ leve a moderada	1a	corticosteroides
	adjunto	terapia antiviral para hepatite C
■ moderada a grave	1a	corticosteroides
	adjunto	terapia antiviral para hepatite C
	2a	rituximabe
■ grave e rapidamente progressiva	1a	plasmaférese
	mais	imunossupressor
	adjunto	terapia antiviral para hepatite C
	2a	rituximabe
crioglobulinemia associada à malignidade (tipo I)		
	1a	tratamento da malignidade subjacente

Opções de tratamento

Agudo

crioglobulinemia mista

■ assintomático

1a observação

» Em pacientes assintomáticos, o monitoramento cuidadoso das manifestações de crioglobulinemia como úlceras, acrocianose, gangrena digital e púrpura geralmente é suficiente. Os pacientes devem ser acompanhados inicialmente a cada 2 ou 3 meses. O comprometimento multissistêmico também deve ser avaliado.

adjunto terapia antiviral para hepatite C

» O tratamento do HCV sofreu grandes alterações com a chegada dos agentes antivirais orais. Devem ser seguidas as diretrizes locais sobre recomendações de tratamento para HCV.[34] [35] Quando é necessário considerar a terapia antiviral no contexto de crioglobulinemia relacionada a HCV, deve-se consultar um hepatologista com o objetivo de estadiar a doença hepática e obter recomendações no que diz respeito à terapia mais adequada considerando as comorbidades do paciente, como insuficiência renal.

■ leve a moderada

1a corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona:** 10-20 mg por via oral duas vezes ao dia

» Corticosteroides em doses baixas são utilizados para tratar manifestações leves a moderadas como púrpura, artralgia, artrite e fraqueza.

» Ao usar corticosteroides, deve-se considerar o período mínimo de tratamento para controlar os sintomas.

adjunto terapia antiviral para hepatite C

» O tratamento do HCV sofreu grandes alterações com a chegada dos agentes antivirais orais. Devem ser seguidas as diretrizes locais sobre recomendações de tratamento para HCV.[34] [35] Quando é necessário considerar a terapia antiviral no contexto de crioglobulinemia relacionada a HCV, deve-se consultar um hepatologista com o objetivo de estadiar a doença hepática e obter recomendações no

Agudo

moderada a grave

1a

que diz respeito à terapia mais adequada considerando as comorbidades do paciente, como insuficiência renal.

corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 1.5 mg/kg/dia por via oral

» Corticosteroides em doses médias são usados para tratar glomerulonefrite moderada e vasculite cutânea.

» Corticosteroides em altas doses são indicados na presença de mononeurite múltipla e glomerulonefrite grave.

» A maior preocupação ao usar agentes imunossupressores é a reativação ou o aumento da replicação viral.[39] A resposta a corticosteroides isolados ou em combinação com alfa interferona para manifestações vasculíticas é variável.[33]

» Ao usar corticosteroides, deve-se considerar o período mínimo de tratamento para controlar os sintomas.

adjunto

terapia antiviral para hepatite C

» O tratamento do HCV sofreu grandes alterações com a chegada dos agentes antivirais orais. Devem ser seguidas as diretrizes locais sobre recomendações de tratamento para HCV.[34] [35] Quando é necessário considerar a terapia antiviral no contexto de crioglobulinemia relacionada a HCV, deve-se consultar um hepatologista com o objetivo de estadiar a doença hepática e obter recomendações no que diz respeito à terapia mais adequada considerando as comorbidades do paciente, como insuficiência renal.

2a

rituximabe

Opções primárias

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O rituximabe (um anticorpo monoclonal direcionado para células B CD20) pode ser considerado em alguns pacientes que não sejam candidatos à terapia antiviral e que não apresentem evidência de infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite B.[42]

Agudo

■ grave e rapidamente progressiva

1a

» Estudos iniciais tiveram resultados encorajadores[43] [44] [45] [46] e, mais recentemente, um ECRC aberto e prospectivo envolvendo 59 pacientes com vasculite crioglobulinêmica demonstrou uma parcela significativamente maior de pacientes que toleraram e continuaram a terapia com rituximabe por até 12 meses, comparados com um dos 3 tratamentos padrão (plasmaférese; azatioprina ou ciclofosfamida; ou glicocorticoides). Além disso, o rituximabe pareceu ser uma terapia superior para as 3 manifestações de órgãos-alvo (úlceras cutâneas, nefrite comprovada por biópsia e neuropatia periférica), e foi tão eficaz quanto a terapia convencional. Houve, no entanto, mais mortes no grupo de rituximabe, embora isso possa refletir um viés de sobrevida neste grupo. Não houve relato de exacerbação de hepatite no grupo rituximabe.[42]

» Portanto, embora existam dados que apoiem o uso de rituximabe na crioglobulinemia mista, a decisão de usar esse agente deve ser individualizada, com aconselhamento cuidadoso ao paciente em relação aos efeitos colaterais adversos em longo e curto prazo.[42]

plasmaférese

» Plasmaférese com imunossupressão sequencial é usada em pacientes com gangrena nos membros, comprometimento fulminante de múltiplos órgãos, glomerulonefrite, neuropatia periférica progressiva e úlceras graves de membros inferiores.[47] No entanto, mais estudos são necessários para definir seu papel nesse quadro.[48]

» Em pacientes com síndrome de hiperviscosidade, a plasmaférese pode reverter as complicações de hiperviscosidade aguda; no entanto, precisa ser seguida por tratamento da causa subjacente.[51]

mais

imunossupressor**Opções primárias**

» **succinato sódico de metilprednisolona**: 500-1000 mg/dia por via intravenosa por 3 dias

-e-

» **ciclofosfamida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento imunossupressor com ciclofosfamida e corticosteroides geralmente é utilizado.

Agudo

» O monitoramento com eletrocardiograma (ECG) é aconselhado no em tratamento com metilprednisolona.

» Não há grandes estudos disponíveis para orientação sobre a dose ou o esquema ideal de ciclofosfamida. Em alguns estudos, o tratamento começou com ciclofosfamida intravenosa em dose mensal, e a administração diária foi reservada para casos refratários.[49] [50]

adjunto **terapia antiviral para hepatite C**

» O tratamento do HCV sofreu grandes alterações com a chegada dos agentes antivirais orais. Devem ser seguidas as diretrizes locais sobre recomendações de tratamento para HCV.[34] [35] Quando é necessário considerar a terapia antiviral no contexto de crioglobulinemia relacionada a HCV, deve-se consultar um hepatologista com o objetivo de estadiar a doença hepática e obter recomendações no que diz respeito à terapia mais adequada considerando as comorbidades do paciente, como insuficiência renal.

2a **rituximabe**

Opções primárias

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O rituximabe (um anticorpo monoclonal direcionado para células B CD20) pode ser considerado em alguns pacientes que não sejam candidatos à terapia antiviral e que não apresentem evidência de infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite B.[42]

» Estudos iniciais tiveram resultados encorajadores[43] [44] [45] [46] e, mais recentemente, um ECRC aberto e prospectivo envolvendo 59 pacientes com vasculite crioglobulinêmica demonstrou uma parcela significativamente maior de pacientes que toleraram e continuaram a terapia com rituximabe por até 12 meses, comparados com um dos 3 tratamentos padrão (plasmaférese; azatioprina ou ciclofosfamida; ou glicocorticoides). Além disso, o rituximabe pareceu ser uma terapia superior para as 3 manifestações de órgãos-alvo (úlceras cutâneas, nefrite comprovada por biópsia e neuropatia periférica), e foi tão eficaz quanto a terapia convencional. Houve, no entanto, mais mortes no grupo de rituximabe, embora isso possa refletir um viés de sobrevivência neste grupo.

Agudo

Não houve relato de exacerbação de hepatite no grupo rituximabe.[42]

» Portanto, embora existam dados que apoiem o uso de rituximabe na crioglobulinemia mista, a decisão de usar esse agente deve ser individualizada, com aconselhamento cuidadoso ao paciente em relação aos efeitos colaterais adversos em longo e curto prazo.[42]

crioglobulinemia associada à malignidade (tipo I)**1a****tratamento da malignidade subjacente**

» A crioglobulinemia do tipo I é mais frequentemente associada a neoplasias hematológicas como mieloma múltiplo ou macroglobulinemia de Waldenström.

» O tratamento da síndrome crioglobulinêmica é alcançado pelo tratamento específico da malignidade subjacente.

Novidades

Rituximabe combinado com alfapeginterferona e ribavirina

Um estudo piloto aberto realizado em pacientes com crioglobulinemia relacionada ao vírus da hepatite C (HCV) que não apresentaram resposta clínica à terapia com alfapeginterferona e ribavirina mostrou que 90% dos pacientes responderam quando rituximabe foi adicionado ao esquema de tratamento. O tempo médio de acompanhamento foi de 19 meses: 12% dos pacientes sofreram recidiva com sintomas crioglobulinêmicos e recorrência de replicação viral.^[52]

Micofenolato

O micofenolato foi estudado em pacientes transplantados com infecção por HCV. Mostrou aumentar o risco de replicação viral em um estudo. Em estudos preliminares, tem sido usado para tratar a vasculite crioglobulinêmica. São necessários mais estudos.^[53]

Recomendações

Monitoramento

Pacientes com crioglobulinemia mista devem ser acompanhados clinicamente e com exames laboratoriais para verificar evidências de comprometimento de órgãos. Pacientes assintomáticos ou com sintomas mínimos devem ser monitorados a cada 2 ou 3 meses quanto a manifestações de crioglobulinemia, como úlceras, acrocianose, gangrena digital e púrpura, e complicações de infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV).

O intervalo de avaliação clínica depende da extensão prévia do comprometimento do órgão e da estabilidade relativa do paciente. Os níveis de crioglobulina, de fator reumatoide ou do componente C4 do complemento não são, em geral, utilizados para o acompanhamento dos pacientes, pois eles não se correlacionam com a atividade da doença.^{[1] [2] [4]}

Se, durante a avaliação para crioglobulinemia, o paciente for diagnosticado com uma neoplasia hematológica, seu encaminhamento para um hematologista é imperativo.

Instruções ao paciente

Pacientes com sintomas significativos de erupção cutânea ou coloração roxa nos membros devem praticar conservação de calor. Além das periferias, a temperatura do tronco deve ser mantida quente. Luvas e aquecedores de luvas podem ser considerados em climas mais frios.

Os pacientes devem ser aconselhados a evitar usar agentes analgésicos de venda livre, especialmente se houver comprometimento renal e hepático significativo.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hepatite C crônica	longo prazo	alta
Em pacientes com hepatite crônica por HCV, deve-se monitorar os testes da função hepática; também são indicados testes para alfafetoproteína e exames de imagem do fígado. ^[4]		
glomerulonefrite	longo prazo	média
É indicada uma biópsia renal diagnóstica. O acompanhamento deve ser realizado com perfis bioquímicos e urinálise. ^[28]		
distúrbios da tireoide	longo prazo	baixa
Distúrbios da tireoide podem ser mais prevalentes em pacientes com crioglobulinemia mista relacionada ao vírus da hepatite C. Doença tireoidiana autoimune, hipotireoidismo subclínico e câncer de tireoide foram observados mais frequentemente nesses pacientes, enquanto o hipertireoidismo é menos comum. ^[57]		
Recomenda-se a realização de testes de função tireoidiana. ^{[4] [57]}		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
síndrome de hiperviscosidade	variável	baixa
<p>Os sinais e sintomas incluem sangramento, distúrbios visuais, diplopia, ataxia, cefaleia e confusão mental. Podem ser observados sinais de hemorragia retiniana e trombose da veia retiniana.[13] [14] [54] A viscosidade plasmática ou sérica deverá ser medida.[30] A plasmaférese pode reverter as complicações de hiperviscosidade aguda, mas precisa ser seguida por tratamento da causa subjacente.[51]</p> <p>A síndrome de hiperviscosidade pode, raramente, complicar a crioglobulinemia. Na crioglobulinemia do tipo I, os sintomas de hiperviscosidade podem ser causados por níveis elevados de crioglobulinas. A macroglobulinemia de Waldenström é um distúrbio linfoproliferativo de células B caracterizado pela produção autônoma de imunoglobulina M (IgM), a qual, às vezes, é acompanhada pela presença de crioglobulinemia.[49] A síndrome de hiperviscosidade ocorre em 15% dos pacientes com macroglobulinemia de Waldenström e acredita-se que ela esteja relacionada ao nível de IgM. Na crioglobulinemia mista, a síndrome de hiperviscosidade é rara. Acredita-se que os níveis de criócrito são os maiores contribuintes para a viscosidade plasmática. A anemia pode ser protetora.[30] [55]</p>		
vasculite de vasos pequenos a médios	variável	baixa
<p>A crioglobulinemia mista pode se manifestar com vasculite de vasos pequenos a médios. Os sinais e sintomas incluem a presença de púrpura, neuropatia sensorial de início agudo, mononeurite múltipla ou glomerulonefrite.[15] Sugere uma investigação mais rápida com atenção particular à função de vários órgãos.[16]</p>		
neoplasia maligna	variável	baixa
<p>Há um aumento do risco de distúrbios linfoproliferativos na crioglobulinemia mista. A malignidade costuma ser extranodal. Em uma série retrospectiva de casos de 600 pacientes com crioglobulinemia mista, metade dos pacientes com neoplasias hematológicas teve infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), e 48% tiveram doenças autoimunes sistêmicas. A síndrome de Sjögren e o lúpus eritematoso sistêmico (LES) foram as mais comuns.[25] [56] A infecção por HCV pode ser um fator de risco independente para neoplasias linfoproliferativas.[25]</p> <p>O monitoramento clínico de malignidades deve ser realizado em pacientes com crioglobulinemia mista com ou sem HCV. Tomografia computadorizada (TC) do corpo inteiro e biópsias de linfonodos/medula óssea podem ser necessárias em alguns pacientes.[4]</p>		
distúrbio neurológico	variável	baixa
<p>O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) é raro, mas está associado à disfunção cognitiva e a mudanças na substância branca periventricular na ressonância nuclear magnética (RNM).[24]</p> <p>Uma eletromiografia (EMG) e/ou testes de velocidade de condução nervosa (VCN) são indicados para diagnóstico inicial e acompanhamento clínico.[4]</p>		
úlceras cutâneas	variável	baixa
<p>O teste vascular nos membros inferiores é recomendado para descartar insuficiência vascular.[4]</p>		

Prognóstico

A perspectiva da crioglobulinemia mista depende da gravidade clínica da síndrome:

- Pacientes que são assintomáticos ou com sintomas mínimos geralmente apresentam boa perspectiva.
- Pacientes com doença grave com base na presença de vasculite leucocitoclástica, mononeurite múltipla e glomerulonefrite apresentam perspectiva desfavorável. A sobrevida média de 10 anos deste grupo é estimada em cerca de 60%.^[4]

O prognóstico da crioglobulinemia do tipo I depende da causa subjacente.

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 consensus guidelines

Publicado por: Canadian Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

Recommendations on treatment of hepatitis C 2015

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2015

Management of hepatitis C virus infection

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2014

Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach

Publicado por: Italian Association of the Study of Liver Commission on Extrahepatic Manifestations of HCV infection

Última publicação em:
2007

América do Norte

An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 consensus guidelines

Publicado por: Canadian Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2015

Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C

Publicado por: American Association for the Study of Liver Disease

Última publicação em:
2014

Artigos principais

- Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Suresh E. Diagnostic approach to patients with suspected vasculitis. Postgrad Med J. 2006;82:483-488. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Saadoun D, Delluc A, Piette JC, et al. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2008;20:23-28. [Resumo](#)
- De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum. 2012;64:843-853. [Resumo](#)

Referências

1. Dispenzieri A, Gorevic PD. Cryoglobulinemia. Hematol Oncol Clin North Am. 1999;13:1315-1349. [Resumo](#)
2. Tedeschi A, Barate C, Minola E, et al. Cryoglobulinemia. Blood Rev. 2007;21:183-200. [Resumo](#)
3. Gorevic P, Kassab H, Levo Y, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long term follow-up in 40 patients. Am J Med. 1980;69:287-308. [Resumo](#)
4. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med. 1974;57:775-788. [Resumo](#)
6. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. Medicine (Baltimore). 2001;80:252-262. [Resumo](#)
7. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. Semin Arthritis Rheum. 2004;33:355-374. [Resumo](#)
8. Mascia MT, Ferrari D, Campioli D, et al. Non HCV-related mixed cryoglobulinemia. Dig Liver Dis. 2007;39(suppl 1):S61-S64. [Resumo](#)
9. Kuroda Y, Kuroki A, Kikuchi S, et al. A critical role for sialylation in cryoglobulin activity of murine IgG3 monoclonal antibodies. J Immunol. 2005;175:1056-1061. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years - United States, 2016. Jan 2016. <http://www.cdc.gov/> (last accessed 4 August 2017). [Texto completo](#)

11. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule - United States, 2016. April 2016. <http://www.cdc.gov/> (last accessed 4 August 2017). [Texto completo](#)
12. Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. QJM. 1995;88:115-126. [Resumo](#)
13. Ghobrial IM, Gertz MA, Fonseca R. Waldenstrom macroglobulinaemia. Lancet Oncol. 2003;4:679-685. [Resumo](#)
14. Wintrobe M, Buell M. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. Bull Johns Hopkins Hosp. 1933;52:156-165.
15. Ferri C, Mascia M. Cryoglobulinemic vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2006;18:54-63. [Resumo](#)
16. Suresh E. Diagnostic approach to patients with suspected vasculitis. Postgrad Med J. 2006;82:483-488. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Vitali C, Ferri C, Nasti P, et al. Hypercomplementaemia as a marker of the evolution from benign to malignant B cell proliferation in patients with type II mixed cryoglobulinaemia.. Br J Rheumatol. 1994;33:791-792. [Resumo](#)
18. Lamprecht P, Moosig F, Gause A, et al. Immunological and clinical follow up of hepatitis C virus associated cryoglobulinaemic vasculitis. Ann Rheum Dis. 2001;60:385-390. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, et al. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. Medicine (Baltimore). 2005;84:81-89. [Resumo](#)
20. Leone N, Pellicano R, Ariata Maiocco I, et al. Mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection: the rheumatic manifestations. J Med Virol. 2002;66:200-203. [Resumo](#)
21. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, et al. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. Joint Bone Spine. 2006;73:633-638. [Resumo](#)
22. Ammendola A, Sampaolo S, Ambrosone L, et al. Peripheral neuropathy in hepatitis-related mixed cryoglobulinemia: electrophysiologic follow-up study. Muscle Nerve. 2005;31:382-385. [Resumo](#)
23. Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, et al. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:1410-1414. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Casato M, Saadoun D, Marchetti A, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neurophysiological tests. J Rheumatol. 2005;32:484-488. [Resumo](#)
25. Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, et al. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. Rheumatology (Oxford). 2007;46:1234-1242. [Texto completo](#) [Resumo](#)

26. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1995;47:618-623. [Resumo](#)
27. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP, et al. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:398-409. [Resumo](#)
28. Kay J, McCluskey RT. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-2005. A 60-year-old man with skin lesions and renal insufficiency. *N Engl J Med.* 2005;353:1605-1613. [Resumo](#)
29. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1998;54:650-671. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S. Hyperviscosity syndrome in cryoglobulinemia: clinical aspects and therapeutic considerations. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:473-477. [Resumo](#)
31. Chan AO, Lau JS, Chan CH, et al. Cryoglobulinaemia: clinical and laboratory perspectives. *Hong Kong Med J.* 2008;14:55-59. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Amdo TD, Welker JA. An approach to the diagnosis and treatment of cryofibrinogenemia. *Am J Med.* 2004;116:332-337. [Resumo](#)
33. Saadoun D, Delluc A, Piette JC, et al. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:23-28. [Resumo](#)
34. American Association for the Study of Liver Diseases; Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2014. <http://hcvguidelines.org/> (last accessed 4 August 2017). [Texto completo](#)
35. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63:199-236. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Gragnani L, Fabbrizzi A, Triboli E, et al. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study. *Dig Liver Dis.* 2014;46:833-837. [Resumo](#)
37. Saadoun D, Resche Rigon M, Pol S, et al. PegIFNalpha/ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Hepatol.* 2015;62:24-30. [Resumo](#)
38. Cornella SL, Stine JG, Kelly V, et al. Persistence of mixed cryoglobulinemia despite cure of hepatitis C with new oral antiviral therapy including direct-acting antiviral sofosbuvir: a case series. *Postgrad Med.* 2015;127:413-417. [Resumo](#)
39. Tavoni A, Mosca M, Ferri C, et al. Guidelines for the management of essential mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13(suppl 13):S191-S195. [Resumo](#)
40. Fabrizi F, Bruchfeld A, Mangano S, et al. Interferon therapy for HCV-associated glomerulonephritis: meta-analysis of controlled trials. *Int J Artif Organs.* 2007;30:212-219. [Resumo](#)

41. Saleh F, Ko HH, Davis JE, et al. Fatal hepatitis C associated fibrosing cholestatic hepatitis as a complication of cyclophosphamide and corticosteroid treatment of active glomerulonephritis. *Ann Hepatol.* 2007;6:186-189. [Resumo](#)
42. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:843-853. [Resumo](#)
43. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis.* 2008;67:283-287. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Cavallo R, Roccatello D, Menegatti E, et al. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy. *J Neurol.* 2009;256:1076-1082. [Resumo](#)
45. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2003;101:3827-3834. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Cacoub P, Terrier B, Saadoun D. Hepatitis C virus-induced vasculitis: therapeutic options. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:24-30. [Resumo](#)
47. Scarpato S, Tirri E, Naclerio C, et al. Plasmapheresis in cryoglobulinemic neuropathy: a clinical study. *Dig Liver Dis.* 2007;39(suppl 1):S136-S137. [Resumo](#)
48. Guillemin L, Pagnoux C. Indication for plasma exchange for systemic necrotizing vasculitides. *Transfus Apher Sci.* 2007;36:179-185. [Resumo](#)
49. Thiel J, Peters T, Mas Marques A, et al. Kinetics of hepatitis C (HCV) viraemia and quasispecies during treatment of HCV associated cryoglobulinaemia with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:838-841. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis resistant to intermittent intravenous pulse cyclophosphamide therapy. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:201-202. [Resumo](#)
51. Stone MJ. Waldenstrom's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9:97-99. [Resumo](#)
52. Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, et al. Rituximab combined with Peg-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1431-1436. [Resumo](#)
53. Ramos-Casals M, Font J. Mycophenolate mofetil in patients with hepatitis C virus infection. *Lupus.* 2005;14(suppl 1):s64-s72. [Resumo](#)
54. Michael AB, Lawes M, Kamalarajan M, et al. Cryoglobulinaemia as an acute presentation of Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2004;124:565. [Resumo](#)
55. Ferri C, Mannini L, Bartoli V, et al. Blood viscosity and filtration abnormalities in mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1990;8:271-281. [Resumo](#)

56. Trejo O, Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A, et al. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;33:19-28. [Resumo](#)
57. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinaemia. *QJM.* 2004;97:499-506. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Úlceras digitais em um paciente com crioglobulinemia secundária a lúpus eritematoso sistêmico
Do acervo pessoal do Dr. GS Kaeley



Figura 2: Púrpura palpável nos membros inferiores

Do acervo pessoal do Dr. GS Kaeley

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Dec 28, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Gurjit S. Kaeley, MBBS, MRCP

Professor of Medicine

Chief, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Medical Director, Musculoskeletal Ultrasound Program, Program Director, Rheumatology Fellowship, University of Florida College of Medicine - Jacksonville, Jacksonville, FL

DIVULGAÇÕES: GSK declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Dina Titova, MD, PhD

Rheumatologist

Road Clinic, Lakewood, WA

DIVULGAÇÕES: DT has received a fee from an educational grant from the Center of Excellence for organizing CME South Sound Bond Club conference.

Antonio Palumbo, MD

Associate Professor

University of Turin, Chief, Myeloma Unit, Ospedale Molinette, Turin, Italy

DIVULGAÇÕES: AP declares that he has no competing interests.

Xavier Leleu, MD, PhD

Instructor in Hematology

Department of Hematology, Hopital Huriez CHRU, Lille, France

DIVULGAÇÕES: XL has received lecture fees and research funding from Janssen-Cilag, Celgene, Chugai, Amgen, Novartis, Mundipharma, and Roche. XL is an author of a number of references cited in this monograph.

Rajan Madhok, MD, FCRP

Consultant Physician and Rheumatologist

Centre for Rheumatic Diseases, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK

DIVULGAÇÕES: RM declares that he has no competing interests.