Vasculiti associate alle crioglobulinemie

Data 15 gennaio 2026
Categoria reumatologia

Un aggiornamento sulle vasculiti associate alle crioglobuline

Le crioglobuline sono un gruppo eterogeneo di proteine anomale (immunoglobuline IgG, IgM, IgA, ma anche catene leggere) che si legano tra loro e precipitano (in maniera reversibile) in presenza di basse temperature (inferiori a 37 °C). Dopo la crioprecipitazione si deve riscaldare la quota del siero precipitato in modo da verificarne la reversibilità. Le crioglobuline si depositano nei vasi di medio e piccolo calibro, causando lesioni endoteliali e danni agli organi interessati. Si tratta di una patologia rara, con una prevalenza stimata di circa 1 caso ogni 100.000 persone.

Classificazione delle crioglobulinemie

Secondo la classica distinzione di Brouet, le crioglobulinemie si distinguono in tre tipi:

Tipo I: vi è una singola immunoglobulina monoclonale (IgG, IgA, IgM) o, più raramente, una catena leggera; si riscontra soprattutto nei pazienti affetti da malattie linfoproliferative, mieloma multiplo o macroglobulinemia di Waldenström.

Tipo II: il precipitato è formato da IgM monoclonali e IgG policlonali; si riscontra nelle malattie linfoproliferative e autoimmuni, e nelle infezioni da HIV, HBV e soprattutto HCV, che rappresenta tuttora la causa più frequente.

Tipo III: il precipitato è formato da immunoglobuline policlonali (IgG, IgM, IgA); si riscontra soprattutto nelle malattie autoimmuni e nelle infezioni croniche, più spesso da HCV.

Per la definizione esatta del tipo di crioglobulinemia si deve sottoporre il crioprecipitato a immunofissazione usando antisieri specifici per IgG, IgM, IgA e per catene leggere.

Evoluzione del contesto eziologico

Negli ultimi anni, l'introduzione delle terapie antivirali dirette (DAA) ha radicalmente modificato l'epidemiologia delle crioglobulinemie miste HCV-correlate, riducendo l'incidenza e la gravità delle manifestazioni sistemiche.
Di conseguenza, è aumentata l'importanza relativa delle forme secondarie a malattie autoimmuni (come la sindrome di Sjögren) e a disordini linfoproliferativi.
Sono stati inoltre descritti rari casi di vasculite crioglobulinica associata ad altre infezioni batteriche o fungine e, più recentemente, a mutazioni genetiche (ad esempio nel gene COPA) che possono favorire un fenotipo crioglobulinemico familiare non infettivo.

Patogenesi e nuovi insight

Oltre alla classica precipitazione delle immunoglobuline a basse temperature, oggi è riconosciuto che la formazione di immunocomplessi patogeni e il danno vascolare dipendono anche da:

1. alterazioni clonali dei linfociti B con produzione di immunoglobuline a comportamento anomalo;
2. disfunzioni del sistema del complemento (in particolare riduzione del C4 e iperattivazione classica);
3. fattori microambientali locali, come modifiche del flusso sanguigno e dell'equilibrio ionico, che facilitano la deposizione endoteliale.

Tali scoperte spiegano perché la gravità clinica non correla sempre con i livelli sierici di crioglobuline o con il criocrit (volume percentuale del precipitato crioglobulinico).

Clinica

Il tipo I è frequentemente asintomatico. Talora i pazienti possono presentare acrocianosi, livedo reticularis, ulcerazioni e necrosi cutanee, fenomeno di Raynaud, trombosi arteriosa, neuropatia periferica, artralgie e artrite.
La neuropatia periferica provoca sintomi come parestesie, algesie, perdita di forza muscolare.

Le forme miste di tipo II e III provocano una vasculite dei piccoli vasi che clinicamente si manifesta con la cosiddetta sindrome di Meltzer: porpora (generalmente localizzata agli arti inferiori, ma anche al tronco e agli arti superiori), astenia eartralgie.
Il sintomo più caratteristico è la porpora che persiste per circa 7–15 giorni e poi si risolve, per ripresentarsi dopo 1–2

mesi.
Talora le crioglobulinemie possono provocare una sindrome sicca indistinguibile dalla sindrome di Sjögren oppure una glomerulonefrite crioglobulinica, che rappresenta la principale manifestazione viscerale e condiziona la prognosi.

Diagnosi

La diagnosi deve essere sospettata in ogni paziente che presenta porpore recidivanti, artralgie, febbre, necrosi cutanea, neuropatia periferica o fenomeno di Raynaud.

A fini pratici possono essere usati i criteri proposti da De Vita e collaboratori:

Anamnestici (≥2): porpora o chiazze rossastre agli arti inferiori, anamnesi positiva per infezione da HCV.

Clinici (≥2): febbre, astenia, artralgie/artrite, porpora o ulcere, fenomeno di Raynaud, sindrome da iperviscosità, neuropatia periferica o interessamento del sistema nervoso centrale.

Laboratoristici (≥2): bassi livelli di C4, positività del fattore reumatoide, componente monoclonale sierica.

Si pone diagnosi di crioglobulinemia se almeno due dei tre criteri sono soddisfatti e se la positività per crioglobuline è confermata in due determinazioni a distanza di 12 settimane.

Le raccomandazioni più recenti (2023–2025) sottolineano inoltre:

a) la necessità di ripetere il dosaggio di crioglobuline, complemento e fattore reumatoide nel tempo, come marker prognostici;
b) di valutare diagnosi differenziali con criofibrinogenemia e altre microangiopatie;
c) nei casi con interessamento d'organo, di eseguire biopsia cutanea o renale per confermare la vasculite crioglobulinica.

Terapia

La terapia si basa su:

a) trattamento dei sintomi e della patologia sottostante;
b) steroidi, immunosoppressori e plasmaferesi nei casi moderati o gravi;
c) antivirali in caso di infezione da HCV, HBV o HIV.

Il trattamento va personalizzato in base alla gravità del quadro clinico.

Forme lievi: terapia sintomatica e monitoraggio; gli immunosoppressori non sono indicati.

Forme moderate: l'uso di rituximab è considerato terapia di prima scelta per la deplezione selettiva dei linfociti B.

Forme gravi (coinvolgimento renale, neurologico o ischemico): terapia combinata con steroidi ad alte dosi, ciclofosfamide e plasmaferesi.

Le terapie antivirali dirette (DAA) rappresentano ora lo standard per le crioglobulinemie HCV-correlate, con percentuali di risposta virologica e clinica superiori al 90%. Tuttavia, in una quota di pazienti può persistere o recidivare la vasculite anche dopo l'eradicazione del virus.

Nei casi resistenti o recidivanti, in particolare nel tipo I, si sono dimostrati efficaci agenti mirati come bortezomib o anticorpi anti-CD38 (ad es. daratumumab), soprattutto in presenza di patologie linfoproliferative associate.
Recenti studi indicano che la plasmaferesi terapeutica combinata con immunosoppressione ottiene una risposta clinica complessiva nel ~78% dei pazienti con coinvolgimento renale severo.

Per le porpore recidivanti può essere utile la colchicina. È inoltre necessario gestire il dolore, trattare le ulcere cutanee, prevenire le infezioni e trattare eventuali comorbidità autoimmuni o linfoproliferative.

Prognosi

La prognosi dipende dalla gravità del quadro clinico, dalla patologia sottostante e dalla risposta alla terapia.
Il coinvolgimento renale e le ulcere necrotiche rappresentano i principali fattori prognostici sfavorevoli.
Nei casi trattati con successo con antivirali o rituximab la sopravvivenza a 10 anni può superare l'80–90%, mentre nelle forme con nefropatia grave o recidive rimane intorno al 50–70%.

RenatoRossi

Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med. 1974 Nov;57(5):775-88. doi: 10.1016/0002-9343(74)90852-3. PMID: 4216269.

Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. Am J Med. 2015 Sep;128(9):950-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.02.017.

Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobuli-nemic vasculitis. N Engl J Med. 2013 Sep 12;369(11):1035-45.
De Vita S et al M. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. Ann Rheum Dis. 2011 Jul;70(7):1183-90.
Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. Joint Bone Spine. 2019 Nov;86(6):707-713. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.016. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30731128.

Harel S, Mohr M, Jahn I, Aucouturier F, Galicier L, Asli B, Malphettes M, Sza-lat R, Brouet JC, Lipsker D, Fermand JP. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. Br J Haematol. 2015 Mar;168(5):671-8. doi: 10.1111/bjh.13196. Epub 2014 Nov 2. PMID: 25363150.

Retamozo S, Quartuccio L, Ramos-Casals M. Cryoglobulinemia. Med Clin (Barc). 2022 Feb 22: S0025-7753(21)00735-1. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.11.017.

Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. Lan-cet. 2012 Jan 28;379(9813):348-60. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0. Epub 2011 Aug 23. PMID: 21868085.

Moretti M, Ferro F, Baldini C, Mosca M, Talarico R. Cryoglobulinemic vasculitis: a 2023 update. Curr Opin Rheumatol. 2024 Jan 1;36(1):27-34. doi: 10.1097/BOR.0000000000000989. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37916482.

Miao J, Krisanapan P, Tangpanithandee S, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W. Efficacy of Therapeutic Apheresis for Cryoglobulinemic Vasculitis Patients with Renal Involvement: A Systematic Review. Blood Purif. 2024;53(1):1-9. doi: 10.1159/000534102. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37852193.

Dammacco F, Lauletta G, Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. Clin Exp Med. 2023 Jun;23(2):255-272. doi: 10.1007/s10238-022-00808-1. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35348938; PMCID: PMC8960698.

Treppo E, Quartuccio L, De Vita S. Recent updates in the diagnosis and management of cryoglobulinemic vasculitis. Expert Rev Clin Immunol. 2023 Jul-Dec;19(12):1457-1467. doi: 10.1080/1744666X.2023.2249609. Epub 2023 Sep 12. PMID:37698547.