

Mieszana krioglobulinemia – demograficzne, kliniczne i serologiczne aspekty choroby w analizie 16 pacjentów

Mixed cryoglobulinaemia: demographic, clinical and serologic features in 16 patients

Karolina Kamińska¹, Maria Czubek², Aneta Szczerkowska-Dobosz³, Aleksandra Wilkowska³

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, opiekun Studenckiego Koła Naukowego: dr med. Aleksandra Wilkowska

²Pomorskie Centrum Traumatologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Gdańsku, Oddział Dermatologii,

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 2: 89–93

Streszczenie

Krioglobuliny są białkami z grupy immunoglobulin, które wykazują właściwości precypitacji w temperaturze niższej niż 37°C i ponownego rozpuszczenia się po ogrzaniu. Krioglobulinemia jest chorobą układową, charakteryzującą się obecnością krążących we krwi krioglobulin. Zazwyczaj dotyczy naczyń o małej średnicy. Przebieg tego schorzenia jest wielonarządowy i często towarzyszą mu liczne zespoły chorobowe, m.in. przewlekłe infekcje, choroby limfoproliferacyjne, choroby autoimmunizacyjne, szpiczak mnogi czy makroglobulinemie. Celem niniejszej pracy była ocena demograficznych, serologicznych i klinicznych aspektów krioglobulinemii u 16 pacjentów Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku.

Słowa kluczowe: krioglobulinemia, choroby limfoproliferacyjne, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

Abstract

Cryoglobulins are proteins, from the group of immunoglobulins, that precipitate below 37°C and redissolve on rewarming. Cryoglobulinaemias are systemic diseases characterized by presence of cryoglobulins in the serum and classified according to their types. They lead to systemic vasculitis involving mostly small, but sometimes larger vessels, causing multiple organ involvement, and can be associated with variety of clinical conditions including chronic infections, inflammatory and lymphoproliferative disorders, autoimmune disorders, myeloma, macroglobulinaemia, etc. The study investigated the demographic, clinical and serological features and treatment outcome in 16 cryoglobulinaemia cases within a group of patients hospitalized in the Department of Dermatology, Venerology and Alergology of the Medical University of Gdańsk between years 2000 and 2005.

Key words: cryoglobulinaemia, lymphoproliferative disorders, leukocytoclastic vasculitis.

Wstęp

Krioglobulinemia jest chorobą układową, charakteryzującą się obecnością krążących we krwi kompleksów immunologicznych – krioglobulin. Kompleksy te są białkami osocza wykazującymi zdolność do precypitacji w temperaturze niższej niż temperatura ciała człowieka (tj. poniżej 37°C) i ponownego rozpuszczania się po ogrzaniu. Mechanizm krioprecypitacji nie został do końca poznany.

Krioglobuliny opisali w 1933 r. Wintrob i Bull [1], a sam termin wprowadzili w 1947 r. Lerner i Watson [2].

Nadal stosowany jest podział krioglobulinemii na 3 typy – na podstawie właściwości immunochemicznych krioglobulin – zaproponowany w 1974 r. przez Broueta i wsp. [3]. Uwzględnia on zarówno towarzyszące poszczególnym typom krioglobulinemii zespoły chorobowe, jak i obraz kliniczny.

Adres do korespondencji: Karolina Kamińska, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Akademia Medyczna w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Wyróżnia się następujące typy krioglobulinemii:

Typ I (monoklonalny) – charakteryzuje się występowaniem białek monoklonalnych (najczęściej klasy IgM, IgA, IgG) niewykazujących aktywności czynnika reumatoidalnego. Postać ta współistnieje z chorobami limfoproliferacyjnymi, m.in. białaczkami, szpiczakiem mnogim czy makroglobulinemią Waldenströma (tab. 1).

Typ II (mieszany, monoklonalno-poliklonalny) – występują w nim monoklonalne immunoglobuliny klasy M o aktywności czynnika reumatoidalnego, skierowane przeciw komponentom poliklonalnym IgG. Ten typ krioglobulinemii towarzyszy zazwyczaj chorobom limfoproliferacyjnym, autoimmunologicznym oraz zapaleniu wątroby typu C (tab. 2.).

Typ III (mieszany poliklonalny) – charakteryzuje się występowaniem krioglobulin składających się z jednej lub kilku klas immunoglobulin IgM wykazujących aktywność przeciwciał przeciw poliklonalnym IgG. W rzadkich przypadkach miejsce immunoglobulin zajmują antygeny wirusowe lub fragmenty dopełniacza. Temu typowi towarzyszą zazwyczaj infekcje, zwłaszcza wirusowe, oraz choroby o podłożu autoimmunologicznym (tab. 3.).

Tab. 1. Choroby towarzyszące I typowi krioglobulinemii

szpiczak mnogi
makroglobulinemia Waldenströma
przewlekła białaczka limfatyczna
chtłoniaki nieziarnicze

Tab. 2. Choroby towarzyszące II typowi krioglobulinemii

choroby limfoproliferacyjne
choroby autoimmunologiczne
zapalenie wątroby typu B i C
zespół Sjögrena

Tab. 3. Choroby towarzyszące III typowi krioglobulinemii

infekcje (wirusowe, bakteryjne, grzybicze)
układowy toczeń rumieniowaty (SLE)
reumatoidalne zapalenie stawów
guzkowe zapalenie tętnic
zespół Sjögrena
zapalenie tarczycy
choroby wątroby (przewlekłe zapalenie wątroby, marskość)
kłębuszkowe zapalenie nerek

Najczęściej obserwuje się krioglobulinemię typu II i III.

Objawy kliniczne w krioglobulinemii pojawiają się w wyniku zadziałania dwóch mechanizmów. Pierwszy z nich to odkładanie się kompleksów immunologicznych w ścianach naczyń krwionośnych, co poprzez aktywację dopełniacza powoduje ich uszkodzenie i daje objawy leukocytoklastycznego zapalenia naczyń. Drugi natomiast to mechaniczne zczopowanie światła naczyń, powodujące w efekcie niedokrwienie i martwicę tkanek w zaopatrywanych przez te naczynia obszarach.

W 1966 r. Meltzer i Franklin [4] opisali objawy kliniczne towarzyszące krioglobulinemii. Najbardziej charakterystyczne z nich, znane jako triada Meltzera, to zmiany skórne typu plamicy, bóle stawowe oraz znaczne osłabienie. Pozostałe objawy występujące w tej chorobie, to zmiany skórne o typie pokrzywki, owrzodzeń, nadżerek, hiperpigmentacji, wybroczyn; wśród objawów narządowych obserwuje się przewlekłe zapalenie wątroby, zapalenie śledziony, kłębuszkowe zapalenie nerek, neuropatię obwodową, objaw Raynauda i anemię.

W przypadkach, gdy podwyższonemu poziomowi krioglobulin w osoczu nie towarzyszą żadne schorzenia dodatkowe, rozpoznaje się samoistną postać choroby.

Szerokie spektrum objawów klinicznych i wielonarządowy charakter krioglobulinemii są często przyczyną trudności diagnostycznych. Przebieg schorzenia jest nie do przewidzenia, najczęściej jednak postępujący, z okresowymi nawrotami, zaostrzeniami i remisjami. Wśród pacjentów z krioglobulinemią zauważyć można wyraźną przewagę kobiet, z początkiem choroby w 5. dekadzie życia.

Materiał i metody

Celem niniejszej pracy była analiza 16 przypadków krioglobulinemii, rozpoznanych i leczonych w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 2000–2005.

Analiza obejmowała następujące aspekty:

- rodzaj globulin w surowicy krwi pacjentów (analizę krioprecypitatu wykonano metodami immunoelektroforezy i immunofiksacji),
- próbę ustalenia przyczyny schorzenia; w tym celu poszukiwano danych potwierdzających istnienie autoimmunologicznego, rozrostowego czy infekcyjnego podłoża schorzenia za pomocą dostępnych metod; wykonano następujące badania laboratoryjne: morfologię z rozmazem, badanie ogólne moczu, stężenie mocznika i kreatyniny, badanie aktywności enzymów wątrobowych i badania koagulologiczne; badania serologiczne obejmowały analizę surowicy pacjentów pod kątem obecności antygeny HbS, przeciwciał anty-HCV, przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciwgranulocytowych ANCA oraz antykardiolipinowych,
- objawy kliniczne krioglobulinemii (ze szczególnym uwzględnieniem skórnych manifestacji schorzenia); ocena kliniczna przeprowadzona była na podstawie 2 głównych kategorii – danych demograficznych pacjentów i reprezentowa-

Tab. 4. Częstość występowania poszczególnych zmian skórnych u badanych pacjentów

Rodzaj zmian skórnych	Liczba pacjentów	% pacjentów
plamica	7	43,75
nadżerki	4	25
zmiany martwicze, owrzodzenia	4	25
wybroczyny	8	50
guzki zapalne w obrębie tkanki podskórnej	1	6,25
<i>livedo reticularis</i>	2	12,5
rumień wielopostaciowy	1	6,25

nych przez nich objawów klinicznych; do oceny posłużyły standaryzowane kryteria podawane w literaturze [5–7],
– określenie wpływu wdrożonego leczenia na przebieg choroby.

Wyniki

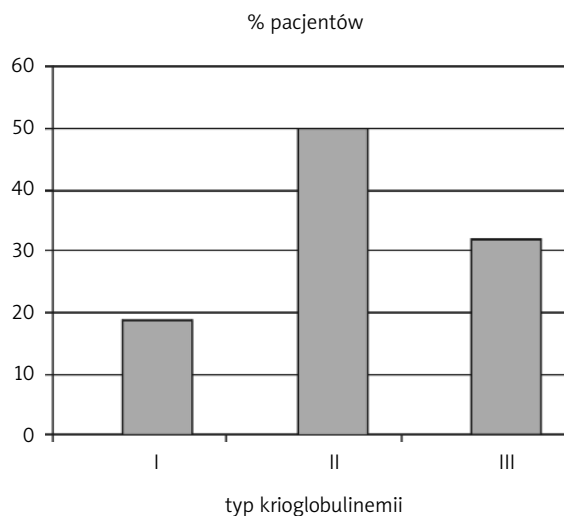
Badaniem objęto 16 pacjentów, w tym 15 kobiet, u których na podstawie analiz laboratoryjnych osocza krwi wykazano obecność kriglobulin. Na określenie typu kriglobulinemii pozwoliło badanie precypitatów metodą immunoelektroforezy. U 50% pacjentów stwierdzono II typ kriglobulinemii. Typ I i III rozpoznano odpowiednio u 18,75% (3) oraz 31,25% (5) pacjentów (ryc. 1).

Przyczyn kriglobulinemii usiłowano doszukać się na postawie badań serologicznych w kierunku chorób autoimmunologicznych i infekcyjnych. U 1 pacjenta wykryto w surowicy markery choroby tkanki łącznej, które wraz z objawami klinicznymi potwierdziły obecność układowego tocznia rumieniowatego (SLE). U 3 pacjentów wykryte przeciwciała anti-HCV wskazywały na infekcję wirusem hepatotropowym. U 2 pacjentów objawowej kriglobulinemii towarzyszyła cukrzyca.

Oprócz 6 przypadków kriglobulinemii wtórnej, ściśle związanej z różnymi zespołami chorobowymi, u 10 pacjentów nie ustalono współistniejących schorzeń, co było podstawą rozpoznania samoistnej postaci choroby.

Wśród objawów skórnych u pacjentów zaobserwowano wybroczyny, plamicę, zmiany martwicze, guzki zapalne w obrębie tkanki podskórnej, owrzodzenia, *livedo reticularis* oraz zmiany typu rumienia wielopostaciowego (tab. 4., ryc. 2.–4.).

Wyżej wymienione zmiany skórne zlokalizowane były przede wszystkim na kończynach dolnych (11 pacjentów), w tym u 7 pacjentów na podudziach. Stopy zajęte były w 6 przypadkach. Rzadziej zmiany skórne obserwowano w obrębie opuszek palców, twarzy, pośladków czy klatki piersiowej. U 1 pacjenta nie stwierdzono żadnych znaczących objawów skórnych kriglobulinemii.

**Ryc. 1.** Częstość występowania poszczególnych typów kriglobulinemii

Pięciu pacjentów spośród czynników zaostrzających objawy kliniczne choroby wymieniało przemarznięcie, natomiast trzech stwierdziło wyraźny związek pomiędzy pojawieniem się zmian a mechanicznym uszkodzeniem skóry.

Wdrożone schematy leczenia obejmowały terapię skojarzoną prednisolonem i cyklofosfamidem oraz monoterapię prednisolonem. U większości pacjentów osiągnięto znaczącą poprawę stanu zdrowia; zmiany skórne uległy wyraźnemu zmniejszeniu. U 2 pacjentów nie stwierdzono znaczącej poprawy.

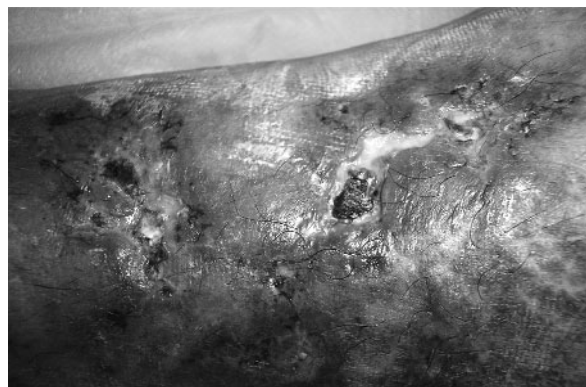
Omówienie

Kriglobulinemia jest chorobą układową, charakteryzującą się obecnością krążących we krwi kompleksów immunologicznych oraz zmianami o charakterze leukocytoklastycznego zapalenia naczyń.

W ogromnej liczbie przypadków najczęstszą manifestacją kliniczną tego schorzenia – co potwierdzają także badania autorów niniejszej pracy – są zmiany skórne. Typ,



Ryc. 2. Nadżerki



Ryc. 4. Owrzodzenia



Ryc. 3. Plamica

wielkość, rozległość i dynamika rozwoju zmian skórnych różnią się znacznie u poszczególnych pacjentów – od wybroczyn, poprzez plamicę, aż po zmiany martwicze przebiegające w postaci głębokich nadżerek i owrzodzeń.

Najczęstszym skórny objawem krioglobulinemii jest plamica. Zmiany tego typu pojawiają się początkowo na kończynach dolnych, rzadziej na pośladkach, tułowiu i bardzo rzadko na twarzy. Zmiany skórne mogą ustępować samoistnie z pozostawieniem przebarwień. Taki obraz kliniczny zaobserwowano również u badanych pacjentów. Plamica wystąpiła u 43,75% pacjentów, czyli z częstością porównywalną z danymi literaturowymi [3].

Zapalenie naczyń w przebiegu krioglobulinemii spowodowane jest odkładaniem się w ścianach naczyń złogów immunoglobulin. Białka te precypitując, aktywują układ dopełniacza, co doprowadza do rozszczelnienia naczyń i w konsekwencji umożliwia migrację leukocytów do tkanek okołonaczyniowych. Mierząc poziomy wczesnych komponentów dopełniacza (C1q, C2, C4), można zauważyć ich wyraźny spadek [8].

Kliniczne objawy krioglobulinemii pojawiają się także w wyniku bezpośredniej okluzji światła naczyń przez cząsteczki immunoglobulin, co w rezultacie doprowadza do niedokrwienia i martwicy tkanek w obszarach zaopatrywanych przez te naczynia.

Obecność krążących we krwi krioglobulin nie zawsze wiąże się z wystąpieniem charakterystycznych objawów klinicznych. W celu określenia stanu, w którym krioglobulinemii towarzyszą manifestacje kliniczne, wprowadzono termin *zespół krioglobulinowy*. Zespół ten zaobserwowano u 97,75% badanych przez nas pacjentów.

Krioglobulinemia jest schorzeniem, które często towarzyszy chorobom o podłożu autoimmunologicznym, limfoproliferacyjnemu czy infekcyjnemu. W przypadku braku jakichkolwiek danych potwierdzających obecność choroby podstawowej schorzenie to określa się mianem samoistnej krioglobulinemii. Częstość występowania samoistnych postaci szacuje się na ok. 30% rozpoznawanych przypadków krioglobulinemii [7]. Po wykluczeniu tła nowotworowego, infekcyjnego czy autoimmunologicznego autorzy niniejszej pracy stwierdzili samoistną postać choroby u 75% pacjentów. Tak wysoki wynik, nieporównywalny z danymi literaturowymi, może świadczyć o tym, że panel badań diagnostycznych dobrany do pacjenta nie był wystarczająco szeroki, aby uwidocznic rzeczywisty czynnik sprawczy krioglobulinemii. Retrospektywny charakter tej pracy uniemożliwił wykonanie wielu badań dodatkowych, a w rezultacie dokładną ocenę stopnia powikłań narządowych tej choroby u badanych pacjentów.

Po ukazaniu się w 1990 r. raportu o związku pomiędzy zakażeniem wirusem HCV a mieszaną krioglobulinemią okazało się, że wiele przypadków choroby, do tej pory uważanych za samoistne, w istocie miało tło infekcyjne [9]. Współistnienie zakażenia wirusem HCV i krioglobulinemii jest szacowane w literaturze na ok. 40–90% wszystkich przypadków. Najczęściej występuje w przypadku krioglobulinemii typu III. W przeprowadzonym badaniu markery zapalenia wątroby typu C wykryto u 18,75%, tj. u 3 chorych (u 2 z III i u 1 z II typem krioglobulinemii), co potwierdza teorię, jakoby zakażenie wirusowe mogło stanowić czynnik prowokujący wystąpienie krioglobulinemii. U 1 pacjenta z bezobjawową krioglobulinemią wykazano obecność przeciwciał anti-HCV. Ten stan obrazować może początkowe stadium choroby, ponieważ częstość występowania krioglobulinemii u pacjentów

z wirusowym zapaleniem wątroby typu C jest wprost proporcjonalna do czasu trwania zakażenia i na początku może nie dawać charakterystycznych objawów klinicznych [10]. Wirus, wykazując powinowactwo do krążących komórek jednojądrowych może powodować ich proliferację oraz transformację chłoniakową. W zapaleniu wątroby typu C wirus stymuluje produkcję patologicznych immunoglobulin (w tym krioglobulin) przez limfocyty B [6, 10, 11].

W badaniach immunologicznych surowicy krwi jednego z pacjentów stwierdzono obecność markerów układowego toczenia rumieniowatego (SLE). Jak wynika z piśmiennictwa, częstość współwystępowania mieszanej krioglobulinemii i SLE waha się 7–90% [11].

Najczęstszym typem krioglobulinemii towarzyszącym SLE jest typ III. Nawet jeśli nie stwierdza się markerów SLE na początku choroby, to pacjenci z krioglobulinemią wymagają dokładnego monitorowania przebiegu choroby i częstych wizyt kontrolnych, ponieważ markery kolagenozy mogą pojawić się w późniejszym czasie trwania choroby.

Różnorodny obraz kliniczny i przebieg oraz brak serologicznych markerów aktywności krioglobulinemii, jak również mnogość współtowarzyszących chorób, stwarzają ogromne trudności w zastosowaniu właściwej metody leczenia. Celem terapii krioglobulinemii jest zarówno próba ograniczenia objawów klinicznych choroby, jak i odpowiednie leczenie chorób współistniejących.

W populacji badanych pacjentów z krioglobulinemią zastosowano leczenie skojarzone – prednisonem i cyklofosfamidem u 5 pacjentów, natomiast prednisonem w monoterapii u 11 pacjentów. Zastosowanie tego schematu leczenia pozwoliło na uzyskanie poprawy stanu zdrowia u większości pacjentów. Jedynie u 2 chorych (1 ze współistniejącą infekcją HCV i 1 z towarzyszącym SLE) nie osiągnięto spodziewanego efektu.

Schematy leczenia zostały dobrane ściśle wg zaleceń podanych w piśmiennictwie, wg których pacjenci ze stosunkowo łagodnymi zmianami – jak zapalenie stawów, płamica, nużliwość – wykazują wyraźną poprawę stanu klinicznego po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych, częstym opodocytku, ochronie przed zimą czy unikaniu długotrwałego stania [8].

Cięższe postaci choroby, jak te rozpoznane u naszych pacjentów, wymagają leczenia kortykosteroidami i immunosupresantami zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym. Z powodu działań niepożądanych tych leków zaleca się skrócenie czasu ich podawania do minimum. Duże korzyści odnoszą więc pacjenci z terapii pulsowej. W terapii immunosupresyjnej najczęściej wykorzystywana jest azatiopryna, chlorambucil i cyklofosfamid. Ich działanie ukierunkowane jest na nieswoiste zmniejszenie wytwarzania przeciwciał.

W bardzo ciężkich przypadkach krioglobulinemii konieczne staje się usunięcie krążących immunoglobulin drogą plazmaferezy. Uważa się, że plazmafereza nie tylko obniża miana kompleksów immunologicznych i stężenie mediatorów zapalenia, ale także modyfikuje ich cha-

rakter i zdolność do precypitacji [6]. Odmianą plazmaferezy jest krioforeza, w której wykorzystuje się zdolność krioglobulin do wytracania się w niskich temperaturach.

Głównym problemem w terapii krioglobulinemii – czy to lekami immunosupresyjnymi, glikokortykosteroidami, czy plazmaferezą – jest niemożność uzyskania za ich pomocą długotrwałych remisji choroby [8].

W przypadkach krioglobulinemii współistniejących z zakażeniami wirusem HCV, właściwym rodzajem terapii jest stosowanie interferonu- α . Lek ten wykazuje działanie nie tylko antywirusowe, ale także immunomodulatoryjne i antyproliferacyjne. Leczenie interferonem jest zwykle długotrwałe. Uważa się, że terapię należy prowadzić przez ok. 12 mies. W celu zwiększenia efektywności leczenia interferonem często kojarzy się go z rybawiryną [5, 6].

Istnieje wiele programów badawczych, których celem jest znalezienie najefektywniejszego schematu leczenia krioglobulinemii, ciągle jednak znalezienie takiej terapii stwarza wiele trudności. Wyżej wymienione metody terapeutyczne są odpowiednie dla jednych pacjentów, a u innych nie przynoszą spodziewanych efektów. Głównym celem powinna być jednak dokładna analiza poszczególnych przypadków choroby, próba ustalenia jej przyczyn, a następnie dopasowanie najskuteczniejszej terapii do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Wintrobe MM, Buell MV. Hypoproteinemia associated with multiple myeloma. Bull Johns Hopkins Hosp 1933; 52: 156-65.
2. Lerner AB, Watson CJ: Studies of cryoglobulins. I: unusual purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). Am J Med. Sci 1947; 214: 410-415
3. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med 1974; 57: 775-88.
4. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia: a study of 29 patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors effecting cryoprecipitability. Am J Med 1966; 40: 828-36.
5. Kopeć M, Kucharz EJ. Mieszana krioglobulinemia. Pol Arch Med Wewn 2001; 4: 955-61.
6. Pluta A, Gutkowski K. Mieszana krioglobulinemia w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C: patogeneza, obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. Pol Arch Med Wewn 2003; 3: 305-11.
7. Kasprzak A, Grzywacz A, Zawilska K. Samoistna krioglobulinemia mieszana – dobry wynik leczenia jej ciężkiej postaci. Przew Lek 2000; 6: 94-6.
8. Moammed K, Rehman HU. Cryoglobulinaemia. Acta Med Austriaca 2003; 3: 65-68.
9. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. J Infect Dis 1990; 162: 569-70.
10. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, et al. The cryoglobulins: an overview. Eur J Clin Invest 2001; 31: 628-38.
11. Ramos-Casals M, Trejo O. Mixed cryoglobulinemia: new concepts. Lupus 2000; 9: 83-91.