Reumatologia 2005; 43, 4: 227–232

Samoistna mieszana krioglobulinemia typu II – dobry wynik leczenia

Mixed cryoglobulinemia type II – benefitial result of therapy

Maria Czubek[1], Zenobia Czuszyńska[2], Aneta Szczerkowska-Dobosz[1], Aleksandra Siedlewicz[1], Elżbieta Jasiel-Walikowska[1]

[1] Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

[2] Poradnia Chorób Układowych Tkanki Łącznej, Katedra Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry prof. dr hab. med. Janusz Siebert

Słowa kluczowe: krioglobuliny, wirusowe zapalenie wątroby typu C.

Key words: cryoglobulins, viral hepatitis C.

Streszczenie

Krioglobulinemia jest układowym schorzeniem o charakterze zapalenia naczyń, charakteryzującym się obecnością krążących we krwi kompleksów immunologicznych, wykazujących właściwości precypitacji w niskich temperaturach.
Wyróżnia się 3 typy krioglobulinemii: typ I – jednoskładnikowy, monoklonalny; typ II – mieszany, poliklonalno-monoklonalny oraz typ III – mieszany, poliklonalny.
Krioglobulinemia może mieć charakter samoistny lub być związana z innymi stanami chorobowymi z kręgu chorób infekcyjnych, rozrostów neoplazmatycznych czy chorób z autoagresji.
Leczenie krioglobulinemii opiera się na stosowaniu różnych metod, a ich skuteczność bywa różna.
Celem pracy było opisanie przypadku chorej, u której rozpoznano samoistną krioglobulinemię typu II i uzyskano bardzo dobry wynik leczenia po zastosowaniu cyklofosfamidu metylprednizolonu.

Summary

Cryoglobulinemia is a systemic syndrome characterised by vasculitis and presence of circulating serum immunological complexes which are cold-precipitable (cryoglobulins).
There are three types of cryoglobulinemias. Type I is composed of single, monoclonal immunoglobulins, types II and III are composed of immunocomplexes formed by monoclonal (in type II) or polyclonal (in type III) IgM with rheumatoid factor activity.
Cryoglobulinemia could be an idiopathic or secondary disorder. The known causes of secondary cryoglobulinemia include infections, autoimmune diseases and limfoproliferative disorders.
There is unknown one efficient method of treatment of cryoglobulinemia.
The aim of this study was to present good result of treatment of idiopathic cryoglobulinemia typ II with metylprednisolon and cyclophosphamid.

Krioglobulinemia jest układowym schorzeniem o charakterze leukocytoklastycznego zapalenia naczyń, charakteryzującym się obecnością krążących we krwi kompleksów immunologicznych, wykazujących właściwości precypitacji w niskich temperaturach (krioglobuliny). Krioglobuliny są monoklonalnymi lub poliklonalnymi białkami, mającymi zdolność wytrącania się w temperaturze niższej od temperatury ciała (tj. poniżej 37°C) i ponownego rozpuszczania się po ogrzaniu.

Precypitacja globulin osocza wywołana niską temperaturą została opisana po raz pierwszy przez Wintro-

Adres do korespondencji:
dr med. Maria Czubek, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Akademia Medyczna, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
Praca wpłynęła: 25.03.2005 r.

ba i Bulla w 1933 r. [1]; termin *krioglobuliny* został wprowadzony przez Lernera i Watsona w 1947 r. [2].

Klasyfikacja krioglobulinemii została zapoczątkowana przez Broueta i wsp. [3]. Obecnie jest stosowana w zmodyfikowanej postaci, a podstawą podziału jest skład precypitatu.

Wyróżnia się następujące typy krioglobulinemii:

- typ I – monoklonalny – charakteryzujący się występowaniem białek monoklonalnych (najczęściej klasy M, rzadziej G i A) niewykazujących aktywności czynnika reumatoidalnego. Postać ta współistnieje z chorobami limfoproliferacyjnymi i mieloproliferacyjnymi, np. przewlekłą białaczką limfatyczną lub chłoniakami;
- typ II – mieszany, monoklonalno-poliklonalny, w którym występują monoklonalne immunoglobuliny M o aktywności czynnika reumatoidalnego, skierowane przeciwko komponentom poliklonalnym, najczęściej IgG. Krioglobuliny typu II towarzyszą chorobom limfoproliferacyjnym, autoimmunologicznym oraz zapaleniom wątroby typu C;
- typ III – mieszany, poliklonalny – krioglobuliny w tym typie składają się z jednej lub kilku klas poliklonalnych immunoglobulin IgM, wykazujących aktywność przeciwciała przeciwko cząsteczkom poliklonalnej IgG. W rzadkich przypadkach miejsce immunoglobulin zajmują fragmenty dopełniacza oraz antygeny wirusowe. Ten typ krioglobulin często towarzyszy infekcjom, zwłaszcza wirusowym oraz chorobom o podłożu autoimmunologicznym. Krioglobulinemia mieszana ma charakter typu II lub III.

W przeciwieństwie do tzw. samoistnej mieszanej krioglobulinemii o nieustalonej przyczynie, istnieje cała grupa krioglobulinemii wtórnych, ściśle związanych z różnymi zespołami chorobowymi. Należą do nich krioglobulinemie w przebiegu zakażeń wirusowych (wirusy WZW B, C, wirus Epsteina i Barr, wirus cytomegalii), krioglobulinemie w przebiegu zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i pierwotniakowych oraz krioglobulinemie towarzyszące chorobom autoimmunizacyjnym, chorobom limfoproliferacyjnym, a także krioglobulinemie występujące w przebiegu przewlekłych nieinfekcyjnych chorób wątroby. Opisano również rodzinną mieszaną krioglobulinemię oraz krioglobulinemię indukowaną szczepionkami paciorkowcowymi [4–7].

Zapalenie naczyń w przebiegu krioglobulinemii ma charakter autoimmunologiczny. Wykazano, że złogi immunoglobulin w ścianach naczyń krwionośnych pacjentów z krioglobulinemią zbudowane są z takich samych składników, jak krążące krioglobuliny [4, 8]. Kompleksy immunologiczne odkładają się w naczyniach krwionośnych, uszkadzając je na drodze aktywacji dopełniacza, co w konsekwencji powoduje migrację leukocytów do tkanek okołonaczyniowych. Objawy kliniczne pojawiają się również w wyniku zwyczajnej okluzji światła naczyń, powodując niedokrwienie tkanek w obszarach zaopatrywanych przez te naczynia.

Objawy kliniczne krioglobulinemii mogą mieć różną lokalizację, charakter i dynamikę. Najbardziej charakterystyczne objawy, to zmiany skórne typu plamicy, bóle stawowe, znaczne osłabienie, znane jako triada Meltzera [9]. Zmiany naczyniowe mogą przybierać postać od dobrze wyczuwalnej plamicy, przez sinicę, do charakterystycznych wykwitów pokrzywkowych. Często obserwuje się zmiany martwicze przebiegające w formie głębokich nadżerek i owrzodzeń. Wśród objawów narządowych występują bóle stawów, podwyższenie temperatury ciała, powiększenie śledziony, objaw Raynauda, objawy zapalenia wątroby, neuropatii obwodowej, kłębuszkowego zapalenia nerek [5]. Zajęcie nerek należy do najpoważniejszych powikłań i występuje najczęściej u chorych z II typem krioglobulinemii, rzadziej z III typem. Rzadko stwierdza się anemię hemolityczną, cytopenię we krwi obwodowej, zapalenie pęcherzyków płucnych i krwawienia z przewodu pokarmowego [6].

Obraz kliniczny tego schorzenia jest różnorodny, wielonarządowy, a przebieg trudny do przewidzenia. Możliwości terapeutyczne w tej jednostce chorobowej wydają się szerokie, jednak wyniki leczenia nadal są niepewne.

Przedstawiamy przypadek młodej kobiety z rzadko występującą samoistną mieszaną krioglobulinemią typu II, u której dzięki zastosowanemu leczeniu uzyskano trwałą remisję.

Opis przypadku

Pacjentka I.M., lat 31, wcześniej zdrowa, została przyjęta do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku w marcu 2003 r. z powodu rozległych nadżerek w obrębie opuszek palców rąk i stóp oraz zmian grudkowo-pęcherzykowych, wykazujących tendencję do powierzchownego rozpadu w obrębie skóry twarzy.

Zmiany skórne pojawiły się nagle, przed ok. 3 mies. i nie wykazywały tendencji do gojenia się. Pacjentka zauważyła związek pomiędzy pojawieniem się zmian skórnych a przemarznięciem (grudzień 2003 r.). Ogólny stan zdrowia pacjentki był dobry. Wcześniej nie chorowała na żadne inne dermatozy ani choroby ogólnoustrojowe. Wywiad rodzinny bez znaczenia.

W badaniu przedmiotowym przeprowadzonym w trakcie przyjęcia do Kliniki stwierdzono (ryc. 1.–4.):

- nadżerki i owrzodzenia z cechami martwicy w obrębie opuszków palców obu rąk i stóp,
- pojedyncze wykwity pęcherzowe w obrębie skóry palców,
- wykwity grudkowo-nadżerkowe w okolicy nosa i prawego policzka,
- nieznacznie podwyższoną temperaturę ciała,
- osłabienie znacznego stopnia.

Ryc. 1.–4. Badanie przedmiotowe pacjentki, nadżerki i owrzodzenia z cechami martwicy w obrębie opuszków palców obu rąk i stóp, pojedyncze wykwity pęcherzowe w obrębie skóry palców, wykwity grudkowo-nadżerkowe w okolicy nosa i prawego policzka.

Ryc. 5.–8. Wygojenie zmian skórnych po zastosowanym leczeniu.

Badania laboratoryjne: OB 11 mm po godzinie, mierną leukocytozę 11,6 G/l bez przesunięcia w lewo, badanie ogólne moczu bez odchyleń od normy, stężenie glukozy, mocznika, kreatyniny, elektrolitów, aktywność enzymów (AlAT, AspAT, GGTP, CPK) w normie, badanie koagulogiczne (płytki krwi, wskaźnik protrombinowy, czas kaolinowo-kefalinowy) w normie.

Badania serologiczne: nie wykryto antygenu HbS, przeciwciał anty-HCV. Przeciwciała przeciwjądrowe, ANCA oraz antykardiolipinowe w surowicy nieobecne. Stężenie białka całkowitego w surowicy krwi w normie, obraz elektroforetyczny białek surowicy krwi prawidłowy. W surowicy krwi metodą immunoelektroforezy wykazano obecność krioglobulin typu II, zawierających monoklonalne IgM z łańcuchami lekkimi typu kappa oraz poliklonalnymi IgG.

Badanie immunohistochemiczne wycinka skóry z pogranicza skóry chorobowo zmienionej i zdrowej wykazało liniją fluorescencję C3 na granicy skórno-naskórkowej oraz w ścianach naczyń krwionośnych.

Badanie histopatologiczne wykazało cechy leukocytoklastycznego zapalenia naczyń głębokich warstw skóry właściwej.

Inne badania: USG jamy brzusznej – obraz prawidlowy, RTG klatki piersiowej – bez odchyleń od stanu prawidłowego.

Rozpoznanie samoistnej mieszanej krioglobulinemii typu II ustalono na podstawie:
- charakterystycznego obrazu klinicznego: krwotoczno-martwicze zmiany skórne,
- obecności krioglobulin o typie II w surowicy krwi,
- badania immunohistochemicznego wycinka skóry wykazującego obecność złogów C3 w ścianach naczyń,
- badania histologicznego, które wykazało cechy leukocytoklastycznego zapalenia naczyń,
- braku jakichkolwiek danych potwierdzających autoimmunologiczne, rozrostowe czy infekcyjne tło schorzenia.

Leczenie

Po nieudanej próbie leczenia prednizonem (Encorton) 40 mg/dobę przez 3 tyg., rozpoczęto leczenie cyklofosfamidem (Endoxan) wg schematu: SoluMedrol 1 000 mg (*methylprednisolone hemisuccinate*) *i.v.* przez 3 dni; Endoxan 1 000 mg *i.v.* w 4. dobie leczenia.

Powyższy schemat leczenia stosowano co 4 tyg. i ogółem podano 6 pulsów. W przerwach między pulsami podawano 35 mg preparatu Encorton *per os*. Pod wpływem zastosowanego leczenia obserwowano systematyczne ustępowanie zmian skórnych; po 6 pulsach cyklofosfamidu zmiany skórne uległy całkowitemu wygojeniu (ryc. 5.–8.). W kontrolnych badaniach krwi nie stwierdzono obecności krioglobulin.

Omówienie

Na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego oraz przeprowadzonych badań diagnostycznych u opisanej chorej rozpoznano bardzo rzadko występującą samoistną mieszaną krioglobulinemię. Częstość występowania samoistnych postaci szacuje się na ok. 30% rozpoznawanych przypadków krioglobulinemii [10]. Poszukując przyczyn wystąpienia choroby, wykonano wiele badań laboratoryjnych. Po wykluczeniu tła nowotworowego i wobec braku laboratoryjnych objawów zapalenia oraz braku markerów chorób tkanki łącznej rozpoznano samoistną postać choroby.

Biorąc pod uwagę fakt, że zakażenia wirusowe mogą stanowić czynnik prowokujący chorobę, oznaczono markery zapalenia wątroby typu B i C, które w omawianym przypadku były ujemne.

Szczególną rolę w indukcji krioglobulinemii przypisuje się zakażeniom wirusem zapalenia wątroby typu C [11]. Współistnienie zakażenia tym wirusem w przypadkach krioglobulinemii, jak podają różni autorzy, występuje w ok. 40–90% przypadków. Najczęściej jest to krioglobulinemia typu III. Częstość występowania krioglobulinemii u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C jest wprost proporcjonalna do czasu trwania choroby [8]. Uważa się, że wirus poprzez powinowactwo do krążących komórek jednojądrowych może powodować ich proliferację i/lub transformację chłoniakową. W zapaleniu wątroby typu C wirus może stymulować produkcję przez limfocyty B patologicznych immunoglobulin, w tym krioglobulin [6–8].

Podstawowym klinicznym kryterium rozpoznania krioglobulinemii u opisywanej chorej była martwica skóry palców rąk i stóp, która jest ważnym objawem i występuje w 40% przypadków [10]. Wprawdzie wyczuwalna palpacyjnie plamica w obrębie kończyn dolnych jest najczęściej opisywanym objawem u pacjentów (od 55 do 100%) [5], to zmiany o charakterze nadżerek wydają się równie istotnym objawem, który może być konsekwencją zmian plamiczych lub rozwijać się pierwotnie. Kliniczne objawy *vasculitis* u opisywanej pacjentki potwierdzono badaniem histopatologicznym, które ujawniło cechy leukocytoklastycznego zapalenia naczyń skórnych.

Badanie immunohistochemiczne wycinka ze zmian skórnych pacjentki potwierdziło zapalenie naczyń na tle immunologicznym. Przypuszcza się, że krioprecypitacja jest konsekwencją szybkiego i postępującego narastania formujących się kompleksów w niskiej temperaturze. Uważa się, że złogi immunoglobulin odkładające się w naczyniach uszkadzają naczynia krwionośne poprzez aktywację układu dopełniacza. Zjawiska te prowadzą do rozszczelnienia naczyń krwionośnych, ułatwiając migrację leukocytów. Liczne obserwacje wskazują także, że kompleksy immunologiczne mogą

mechanicznie czopować drobne naczynia krwionośne, wywołując objawy niedokrwienia [4].

W badaniu immunohistochemicznym stwierdzono obecność składowej C3 dopełniacza w ścianach naczyń, nie stwierdzono natomiast złogów kompleksów immunologicznych. Niektórzy autorzy [6] uważają, że składniki dopełniacza lub innego nieokreślonego komponentu precypitatu w ścianie naczynia mogą maskować epitopy immunoglobulin, które stają się *niewidzialne* dla stosowanych w diagnostyce substratów. Otrzymany wynik można więc interpretować jako fałszywie ujemny.

Badania immunologiczne surowicy krwi pacjentki jednoznacznie potwierdziły obecność białka monoklonalnego IgM zawierającego łańcuchy typu kappa, skierowanego przeciwko komponentom poliklonalnym IgG o właściwościach krioglobulin.

Jak wynika z piśmiennictwa, częstość występowania jednocześnie mieszanej krioglobulinemii i tocznia rumieniowatego układowego (SLE) waha się od 7 do 90% [7]. Najczęściej SLE towarzyszy mieszanej krioglobulinemii typu III. Nawet jeśli nie stwierdza się markerów choroby tkanki łącznej towarzyszących krioglobulinom w danym momencie obserwacji klinicznej, to pacjenci z krioglobulinemią wymagają ścisłego monitorowania przebiegu choroby, gdyż markery kolagenozy mogą ujawnić się później.

Chorą początkowo leczono kortykosteroidami, biorąc pod uwagę stosunkowo dobry stan ogólny oraz brak występowania objawów narządowych. Jednak po 3 tyg. leczenia nie uzyskano poprawy. Ponieważ zmiany martwicze w obrębie skóry się nasilały, podjęto decyzję o zastosowaniu leków cytotoksycznych (cyklofosfamid) w terapii pulsowej. W literaturze są sprzeczne doniesienia w sprawie skutecznej metody leczenia krioglobulinemii [5]. Stosowanie glikokortykosteroidów, leków cytotoksycznych, plazmaferezy i zalecanie unikania zimna nie zawsze okazują się skuteczne. W krioglobulinemii samoistnej stosowanie immunosupresji ukierunkowane jest na nieswoiste zmniejszenie wytwarzania przeciwciał. W ciężkich przypadkach konieczne staje się usunięcie krioglobulin drogą plazmaferezy. Uważa się, że plazmafereza nie tylko obniża miano kompleksów immunologicznych i stężenie mediatorów zapalenia, ale także modyfikuje naturę kompleksów i ich zdolność do odkładania się w ścianach naczyń [6]. Odmianę plazmaferezy stanowi krioforeza. W tej metodzie wykorzystuje się zdolność krioglobulin do wytracania się w niskich temperaturach (wirowanie krwi w temperaturze 0°C).

Niektóre łagodne postacie zapaleń naczyń i towarzyszące im bóle stawowe dobrze reagują na aspirynę [6]. Przełomem w leczeniu krioglobulinemii, szczególnie jej postaci współistniejących z zakażeniem wątroby wirusem HCV, stało się zastosowanie interferonu alfa [10]. Konsekwencją stosowania interferonu jest poprawa obrazu histologicznego wątroby pacjentów zakażonych wirusem HCV oraz normalizacja poziomów enzymów wątrobowych, a także zmniejszenie produkcji krioglobulin. Leczenie interferonem jest długotrwałe. Uważa się, że terapię należy prowadzić ok. 12 mies. [5]. W celu zwiększenia skuteczności terapii lek ten często kojarzy się z rybawiryną [5, 6]. W leczeniu krioglobulinemii stosowany jest również interferon beta, który rzadziej wywołuje objawy autoimmunologiczne w porównaniu z interferonem alfa. Mimo że stosowanie interferonu beta pozwala na uzyskanie remisji u 13–87% leczonych chorych, lek ten nie wszedł do rutynowej praktyki lekarskiej [6].

Istnieje wiele programów badawczych, zmierzających do znalezienia skutecznej metody leczenia mieszanej krioglobulinemii, jednak choroba ta nadal stwarza kłopoty terapeutyczne. Przedstawione powyżej metody leczenia u niektórych pacjentów są skuteczne, u innych nie zapewniają remisji choroby, a wręcz powodują jej gwałtowny rozwój.

W przypadku opisywanej pacjentki zastosowanie 6 pulsów preparatu Endoxan z metylprednizolonem spowodowało całkowitą remisję zmian skórnych. Taki stan utrzymuje się przez 2 lata. Należy podkreślić, że opisywana chora wymaga dalszej wnikliwej obserwacji klinicznej, szczególnie w kontekście nasilania się dolegliwości w okresie zimowym.

Piśmiennictwo

1. Wintrobe MW, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. Bull John Hopkins Hosp 1933; 52: 156-5.
2. Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins. Unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). Am J Med Sci 1947; 314: 410-5.
3. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med 1974; 57: 775-88.
4. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 311-40.
5. Kopeć M, Kucharz EJ. Mieszana krioglobulinemia. Pol Arch Med Wewn 2001; 56, 4 (10): 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; 59, 3 (3): 305-11.
7. Ramos-Casals R, Trejo O. Mixed cryglobulinemia: new concepts. Lupus 2000; 9: 83-91.
8. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, et al. The cryoglobulins: an overview. Eur J Clin Invest 2001; 31: 628-38.
9. Meltzer EC. Cryoglobulinemia: a study of 29 patients. IgG and IgM cryoglobulins and factors effecting cryoprecipitability. Am J Med 1966; 40: 828-36.
10. Kasprzak A, Grzywacz A, Zawilska K. Samoistna krioglobulinemia mieszana – dobry wynik leczenia jej ciężkiej postaci. Przew Lek 2000; 6: 92-3.
11. Dupin N, Chosidow O, Lunel F, et al. Essential mixed cryoglobulinemia. Arch Dermatol 1995; 131: 1124-6.