

Krioglobulinemia

Krioglobulinemia jest chorobą o charakterze układowym, charakteryzującą się obecnością krążących we krwi kompleksów immunologicznych - krioglobulin. Jest związana z uszkodzeniem naczyniowym, nerek oraz powikłaniami neurologicznymi. Towarzyszy przewlekłym stanom zapalnym, chorobom autoimmunologicznym, limfoproliferacyjnym oraz infekcyjnym. Istnieje zależność pomiędzy infekcją WZW typu C a typem II (mieszanym) krioglobulinemii. W niniejszej pracy podsumowano informacje dotyczące patogenezы, manifestacji klinicznej i leczenia krioglobulinemii, z podkreśleniem roli infekcji HCV.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 102-103)

Cryoglobulinemia

Cryoglobulinemia is defined as a systemic disease with presence of cold-precipitable immunoglobulins associated with the development of vascular, renal and neurological lesions. Cryoglobulinemia has been detected in patients with chronic inflammatory, autoimmune, lymphoproliferative and infectious disease. There is a striking relation between mixed cryoglobulins and hepatitis C virus (HCV). In this paper we summarized some aspects of pathogenesis, clinical manifestation and treatment of cryoglobulinemia has been summarized.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 102-103)

Wstęp

Krioglobuliny są białkami osocza wykazującymi zdolność do precipitacji (mechanizm nie do końca poznany) w temperaturze niższej niż temperatura ciała człowieka (tj. poniżej 37°C) i ponownego rozpuszczania się po ogrzaniu.

Wintrobe i Bullet w 1933 roku jako pierwsi obserwowali precipitację surowicy chorego z rozpoznaniem plazmocytoza w temperaturze niższej od 37 stopni Celsjusza [21]. Lerner i Watson w 1947 roku po raz pierwszy użyli nazwy krioglobuliny sugerując, że zmiany w strukturze ciężkich i lekkich łańcuchów są odpowiedzialne za precipitację w niskiej temperaturze [11]. W 1966 roku Meltzer i wsp. opisali typowe objawy kliniczne krioglobulinemii, do których zaliczyli: wysypkę, artralgię i osłabienie (objawy Meltzera) [13]. Inne objawy nierzadko towarzyszące krioglobulinemii, to zmiany skórne o charakterze pokrzywki, owrzodzeń, nadżerek, hiperpigmentacji lub wybroczyn skórnych. W wyniku uszkodzenia wielonarządowego może dochodzić do przewlekłego zapalenia wątroby, zapalenia śledziony, oraz kłębuszkowego zapalenia nerek [13]. Dalsze badania wykazały znacznie szerszy zakres zajętych narządów, do których zaliczamy skórę, stawy, nerki i obwodowy układ nerwowy. Krioglobulinemia jest obserwowana w wielu chorobach, między innymi towarzyszy chorobom nowotworowym, infekcyjnym oraz autoimmunologicznym. W oparciu o klasyfikację zaproponowaną przez Brouha i wsp. [2], biorąc pod uwagę immunochemiczną charakterystykę krioglobulin wyodrębniono 3 następujące typy krioglobulinemii:

1. Typ I; (monoklonalny, 10-15% przypadków). Tworzą go zazwyczaj przeciwciała monoklonalne głównie klasy IgM, rzadziej

klasy IgG. Opisywane są sporadyczne przypadki gdzie stwierdza się jedynie łańcuchy lekkie, które można wykryć w moczu (białko Bence-Jonesa) lub w surowicy w razie niewydolności nerek. Rzadko należą one do klasy IgA i zachowują się jak pyroglobuliny gdyż nieodwracalnie precipitują w temp. 50°C. Ten typ krioglobulinemii towarzyszy takim schorzeniom jak: choroby limfoproliferacyjne, plazmatyczna dyskracja komórkowa, szpiczak mnogii, makroglobulinemia Waldenstroma.

2. Typ II; (mieszany; monoklonalno-poliklonalny, 50-60% przypadków). Zazwyczaj tworzą go przeciwciała poliklonalne, głównie klasy IgG oraz monoklonalne IgM (posiadające aktywność czynnika reumatoidalnego (RF)) skierowane przeciw poliklonalnemu IgG. Typ mieszany krioglobulinemii głównie towarzyszy infekcjom wywołanym wirusem HCV [5,10,12].

3. Typ III; (poliklonalny, 25-30% przypadków) charakteryzuje się obecnością poliklonalnych IgG i IgM. Przy zastosowaniu metod o wysokiej czułości można często wykryć niewielki odsetek przeciwciał monoklonalnych. Typ III krioglobulinemii najczęściej towarzyszy chorobom układowym tkanki łącznej, chorobom autoimmunologicznym, chorobom limfoproliferacyjnym, przewlekłemu zapaleniu wątroby, kłębuszkowym zapaleniom nerek o charakterze rozplemowym.

Stany związane z powikłaniami narządowymi w przebiegu krioglobulinemii, które mogą stanowić zagrożenie życia pacjenta to:
- niewydolność nerek: glomerulopatia z poziomem kreatyniny >2 mg/dl. Uszkodzenie kłębuszków zostało rozpoznane na podstawie biopsji i sklasyfikowane jako błoniasto-rozplemowe KZN, błoniaste KZN lub ogniskowe rozplemowe KZN;

Andrzej KSIAŻEK

Wojciech ZAŁUSKA

Katedra i Klinika Nefrologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. Andrzej Książek

Słowa kluczowe:

- krioglobulinemia
- choroba układowa

Key words:

- cryoglobulinemia
- systemic disease

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Andrzej Książek
Katedra i Klinika Nefrologii Uniwersytetu Medycznego
20-954 Lublin, ul. dr K. Jaczewskiego 8
Tel./Fax: +48 81-7244537
e-mail.: wtzaluska2@poczta.onet.pl

- uszkodzenie przewodu pokarmowego przebiegającego z zajęciem naczyń przełyku, żołądka, jelita cienkiego i grubego oraz innych narządów w obrębie jamy brzusznej manifestujące się jako krwawienie, niedokrwienie jelit, ostre zapalenie trzustki lub ostre zapalenie dróg żółciowych;

- krwotok do płuc prowadzący do niewydolności oddechowej przy braku obrzęku płuc, ARDS, zapalenia płuc, nowotworu płuc lub chorób z obecnością ziarniny;

- zajęcie CUN na skutek niedokrwienia mózgu (przy braku choroby sercowo-naczyniowej lub trombofilii) przebiegające z zajęciem rdzenia kręgowego lub nerwów czaszkowych.

Diagnostyka

W poszukiwaniu aktywności immunologicznej ważne jest oznaczenie czynnika reumatoidalnego, który występuje w wysokim mianie w II i III typie krioglobulinemii, oraz obecności przeciwciał przeciwnądrowych (ANA) wskazujących na możliwość rozpoznania schorzeń układowych, takich jak: toczeń układowy uogólniony, zespół *Sjögrena*, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół antyfosfolipidowy, układowe zapalenie naczyń (zespół *Churga-Straussa*, zespół *Schöenleina-Henocha*, guzkowe zapalenie tętnic).

Dużą wartość diagnostyczną ma oznaczenie stężenia dopełniacza, w postaci jego składowych C3, C4, C1q. W przebiegu krioglobulinemii znamienne jest znaczne obniżenie stężenia składowej C4 dopełniacza (korelacja z natężeniem manifestacji klinicznej), której stężenie koresponduje z aktywnością zmian. W celu różnicowania objawów stawowych towarzyszących krioglobulinemii wywołanej zakażeniem HCV z zapaleniem wielostawowym w przebiegu wczesnego RZS lub krioglobulinemicznym zapaleniem naczyń w przebiegu zespołu *Sjögrena* przydatne jest oznaczenie przeciwciał anti-CCP (także wysokie stężenie czynnika reumatoidalnego) [1, 12]. W rzadziej rozpoznawanej krioglobulinemii typu I stwierdza się obecność w osoczu immunoglobulin monoklonalnych, głównie typu IgG (IgG1, IgG3), rzadziej typu IgM lub IgA. W badaniu biopsyjnym można stwierdzić w cewkach nerkowych mikrokryształki krioglobulin (*microtubular monoclonal immunoglobulin deposits*; GOMMID) [7, 14].

Krioglobulinemia w przebiegu infekcji HCV, rozwój kłębuszkowego zapalenia nerek

Infekcja wywołana wirusem WZW typu C (HCV) jest najczęstszą przyczyną przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby w krajach rozwiniętych. W Polsce infekcja HCV może dotyczyć nawet 700.000 osób, u których przebieg choroby jest skąpoobjawowy lub bezobjawowy. W rozpoznaniu infekcji wirusem HCV złotym standardem pozostaje wykrycie za pomocą reakcji PCR lub amplifikacji transkrypcyjnej obecności HCV RNA. Powikłaniami w przebiegu infekcji HCV jest przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby oraz rak komórkowy wątroby. Do najczęstszych pozawątrobowych manifestacji w przebiegu infekcji HCV zaliczamy mieszaną krioglobulinemię, uszkodzenie nerek oraz porfirię skórą występu-

jącą w 80-90% przypadków tego typu infekcji wirusowej [3, 18, 19]. Wysoce prawdopodobne skojarzenie z infekcją HCV występuje w przypadku rozpoznania zapalenia wątroby o charakterze immunologicznym, *non-Hodgkin lymphoma* oraz gammadii monoklonalnej.

Najczęstszymi objawami pozawątrobowymi są dolegliwości ze strony układu ruchu w postaci artralgii, z zajęciem stawów typowych dla RZS (ręce, nadgarstki, ramiona, kolana, biodra) oraz bóle mięśniowe. W przebiegu infekcji HCV może dojść do rozwoju wielu zespołów reumatologicznych związanych z obecnością krioglobulin, takich jak; zapalenia naczyń, zespół suchości, zapalenia wielostawowe, uogólnione bóle mięśniowe i stawowe, zespół rozlanych dolegliwości bólowych, zespół przewlekłego zmęczenia, izolowane wysokie miana czynnika reumatoidalnego.

W patogeniezie rozwoju mieszanej krioglobulinemii indukowanej infekcją HCV rozważa się nie neoplastyczny proces limfoproliferacji, gdzie komórki limfoidalne zostają uszkodzone we wczesnej fazie infekcji wirusowej. Dochodzi do interakcji pomiędzy białkiem E2 pochodzenia wirusowego i receptorem CD81 komórek B w wyniku czego dochodzi do produkcji przeciwciał autoimmunologicznych (IgMRF).

Najczęstszą manifestacją nerkową w przebiegu infekcji HCV z krioglobulinemią jest kłębuszkowe zapalenie nerek o charakterze błonisto-rozplemowym (ok. 30% przypadków). W większości przypadków dochodzi do białkomoczu i krwinkomoczu (bez cech zespołu nerczycowego), natomiast w 20-30% przypadków dochodzi do rozwoju zespołu nerczycowego (z nadciśnieniem tętniczym w większości przypadków). Krioglobulinemia z KZN jest schorzeniem z obecnością kompleksów immunologicznych, gdzie do uszkodzenia kłębuszków in situ dochodzi pod wpływem krążących przeciwciał anti-HCV IgG, nie specyficznego IgG w stosunku do IgM RF, z towarzyszącą aktywnością układu dopełniacza oraz produkcją cytokin. Leczenie krioglobulinemii towarzyszącej wirusomii HCV musi być kompleksowe i obejmować leczenie przewlekłego procesu WZW typu C oraz leczenie powikłań narządowych zlokalizowanych pozawątrobowo (KZN). Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby winno być oparte o biopsję wątroby (stan zapalny, włóknienie, nekroza) oraz oceny genotypu wirusa HCV. W celu osiągnięcia eradykacji wirusa stosuje się interferon alfa (pegylowany), w ewentualnym połączeniu z rybawiryną. Rybawiryna nie należy stosować w przypadku obniżenia klinicznego kreatyniny [6, 8, 9]. Nowe nadzieje budzi zastosowanie preparatu rituximab, będącego monoklonalnym przeciwciałami anti-CD20, dobrze tolerowanym w *non-Hodgkin lymphoma*, opornych na rybawirynę krioglobulinemiach przebiegających z PMGN [17, 18] oraz u pacjentów po przeszczepie nerki [20]. Leczenie krioglobulinemii jest uzależnione od stopnia manifestacji klinicznych. W przypadku obecności zmian skórnych, artralgii, cech neuropatii obwodowej stosuje się niewielkie dawki sterydów (metylprednisolon 0,1-0,3 mg/kg/dzień) oraz leczenie objawowe (leki hipotensyjne, blokada układu RAA). W przypadku cięższych

manifestacji (w przebiegu *vasculitis*, MPGN) należy rozważyć leczenie immunosupresyjne i cytotoksyczne (cyklofosfamid). Plazmafereza (3-4 razy tygodniowo wymiana 3 litrów osocza) pozwala usunąć krioglobuliny oraz mediatory stanu zapalnego. Terapię immunosupresyjną inicjujemy przy braku skuteczności leczenia przeciwwirusowego pamiętając, że immunosupresja zwiększa replikację wirusa [3, 6, 9, 10].

Piśmiennictwo

1. Brito-Zerón P., Ramos-Casals M., Bove A. et al.: Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology* 2007, 46, 1359.
2. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F. et al.: Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am. J. Med.* 1974, 57, 775.
3. Dammacco F., Sansonno D., Piccoli C. et al.: The cryoglobulins: an overview. *Eur. J. Clin. Invest.* 2001, 31, 628. 11. Ramos-Casals M, Trejo O. Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus* 2000, 9, 83.
4. De Re V., Caggiri R., De Vita S. et al.: Genetic insights the mechanism of type II mixed cryoglobulinemia induced by hepatitis C virus. *Digestive and Liver Disease* 2007, 39, 65.
5. Garini G., Allegri L., Vaglio A. et al.: Hepatitis C versus virus-related cryoglobulinemia and glomerulonephritis: pathogenesis and therapeutic strategies. *Ann. Ital. Med. Int.* 2005, 20, 71.
6. Garini G., Allegri L., Iannuzzella F. et al.: HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: implication of antiviral and immunosuppressive therapies. *Acta Biomed.* 2007, 78, 51.
7. Joh K.: Pathology of glomerular deposition disease. *Pathology International* 2007, 57, 551.
8. Kamar N., Boulestin A., Selves J. et al.: Factors accelerating liver fibrosis progression in renal transplant patients receiving ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C. *J. Med. Virol.* 2005, 76, 61.
9. Kamar N., L Rostaing L., Alric L.: Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis *Kidney Int.* 2006, 69, 436.
10. Kasprzak A., Grzywacz A., Zawilska K.: Samoistna krioglobulinemia mieszana - dobry wynik leczenia jej ciężkiej postaci. *Przew. Lek.* 2000, 6, 94.
11. Lerner A.B., Watson C.J.: 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.
12. Lormeau C., Falgarone G., Roulot D. et al.: Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine* 2006, 73, 633.
13. Meltzer M., Franklin E.C.: Cryoglobulinemia: a study of 29 patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors effecting cryoprecipitability. *Am. J. Med.* 1966, 40, 828.
14. Merlini G., Sone M.J.: Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006, 108, 2520.
15. Musiał J., Szczeklik A.: Zapalenie naczyń związane z samoistną krioglobulinemią mieszaną. [W:] *Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; 1697-1698.*
16. Niewold T.B., Swedler W.I.: Systemic lupus erythematosus arising during interferon-alpha therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clin. Rheumatol.* 2005, 24, 178.
17. Roccatello D., Baldovino S., Rossi D. et al.: Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 3054.
18. Roccatello D., Fornasieri A., Giachino O. et al.: Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am. J. Kid. Dis.* 2007, 49, 69.
19. Rossi D., Mansouri M., Baldovino S. et al.: Nail fold videocapillaroscopy in mixed cryoglobulinemia. *Nephrol. Dial. Transplant* 2004, 19, 3054.
20. Sens Y.A.S., Malafrente P., Souza J.F. et al.: Cryoglobulinemia in Kidney Transplant Recipients Transplantation Proceedings 2005, 37, 4273.
21. Wintrobe M.M., Buell M.V.: Hypoproteinemia associated with multiple myeloma. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1933, 52, 156.