

## Krioglobulinemia samoistna mieszana

Krioglobulinemia samoistna mieszana jest układowym schorzeniem o charakterze leukocytoklastycznego zapalenia naczyń, charakteryzującym się obecnością krążących we krwi monoklonalnych (typ II) lub poliklonalnych (typ III) przeciwciał (głównie IgM) wykazujących aktywność przeciwko cząsteczkom poliklonalnej IgG. Immunoglobuliny te (krioglobuliny) wykazują właściwości precypitacji w niskich temperaturach (krioprecypitacji) i ponownego rozpuszczania się po ogrzaniu. Tło samoistnej krioglobulinemii nie jest znane. Kompleksy immunologiczne/agragaty immunoglobulin odkładają się w naczyniach krwionośnych, uszkadzając je na drodze klasycznej aktywacji dopełniacza, co w konsekwencji powoduje migrację leukocytów do tkanek okołonaczyniowych. Najbardziej charakterystyczne objawy kliniczne przyjmują obraz zmian skórnych typu plamicy naczyniowej nie znikającej po uciśnięciu (palpable purpura), dolegliwości stawowych i znacznego osłabienia. Najczęstszą postacią uszkodzenia nerek w przebiegu krioglobulinemii jest ich błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie. Rozpoznanie powinno być oparte o objawy kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych i histopatologicznych. Leczenie immunosupresyjne należy zastosować u pacjentów z gwałtownie postępującymi objawami niewydolności narządowej lub bezpośrednim zagrożeniem życia. Terapia składa się z krótkiego kursu glikokortykosteroidów z rytuxymabem lub cyklofosfamidem i, w niektórych przypadkach, plazmaferez. Rokowanie chorych z krioglobulinemią mieszaną różni się w zależności od rodzaju zajętych narządów oraz chorób współtowarzyszących.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 109-114)

## Essential mixed cryoglobulinemia

Idiopathic mixed cryoglobulinemia (CG) refers to a systemic inflammatory syndrome that generally involves leukocytoclastic vasculitis due to cryoglobulin-containing immune complexes consist of a monoclonal (type II) or polyclonal (type III) Ig typically IgM with activity against the components of polyclonal IgG. Cryoglobulin precipitates upon refrigeration of serum and plasma (cryoprecipitation) and redissolves by warming. Etiology and pathogenesis of idiopathic mixed cryoglobulinemia are currently unknown. Mixed CG most often produces constitutional and nonspecific symptoms, such as palpable purpura due to cutaneous vasculitis, arthralgias, fatigue and weakness. Renal disease in mixed CG presents more often as membranoproliferative glomerulonephritis. The diagnosis of CG syndromes rests principally in the laboratory demonstration of serum CGs in association with characteristic clinical signs and histopathological findings. Immunosuppression is provided as initial therapy in patients identified as having a rapidly progressive, organ-threatening, or life-threatening course, regardless of the etiology of the mixed CG. Immunosuppressive therapy usually combines a short course of glucocorticoids with either rituximab or cyclophosphamide and, in some patients, plasmapheresis. The prognosis among these patients varies depending upon organ involvement and the underlying cause of the disorder.

(NEPROL. DIAL. POL. 2016, 20, 109-114)

Definicja: krioglobulinemia jest układowym schorzeniem o charakterze leukocytoklastycznego zapalenia naczyń, charakteryzującym się obecnością krążących we krwi kompleksów immunologicznych i/lub agregatów immunoglobulin (krioglobulin), wykazujących właściwości precypitacji w niskich temperaturach (krioprecypitacji). Krioglobuliny są monoklonalnymi lub poliklonalnymi białkami, mającymi zdolność wytrącania się w temperaturze niższej niż 37°C i ponownego rozpuszczania się po ogrzaniu.

Klasyfikacja krioglobulinemii została opracowana przez Broueta na podstawie immunologicznej analizy klonalności krioglobulin. Uwzględnia ona ich aktywność przeciwko domenom CH2 i CH3 regionu Fc immunoglobuliny klasy G, typową dla

czynnika reumatoidalnego (RF, *rheumatoid factor*). Wyróżnia się następujące typy krioglobulinemii:

- Typ I – monoklonalny – charakteryzuje się występowaniem monoklonalnych immunoglobulin (najczęściej klasy IgM lub IgG, rzadziej IgA lub wolnych łańcuchów lekkich) niewykazujących aktywności czynnika reumatoidalnego. Postać ta współwystępuje z chorobami limfo- i mieloproliferacyjnymi, np. szpiczakiem mnogim, makroglobulinemią Waldenströma, przewlekłą białaczką limfatyczną lub chłoniakami.

- Typ II – mieszany, monoklonalno-poliklonalny – w którym występują monoklonalne IgM (rzadziej IgA) o aktywności RF, skierowane przeciwko komponentom poliklonalnym, najczęściej IgG. Ten typ

Beata NAUMNIK<sup>1</sup>

Agnieszka PERKOWSKA-PTASIŃSKA<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
Kierownik: Prof. dr hab. med. Beata Naumnik

<sup>2</sup>Pracownia Histopatologii Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych. Instytut Transplantologii im. prof. Tadeusza Orłowskiego. Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik:  
Dr hab. med. Agnieszka Perkowska-Ptasińska

### Słowa kluczowe:

- błoniasto-rozplemowe KZN
- krioglobuliny
- plamica naczyniowa
- zapalenie naczyń

### Key words:

- membranoproliferative GN
- cryoglobulin
- palpable purpura
- vasculitis

\*Autor odpowiedzialny za obraz morfologiczny i dokumentację fotograficzną.

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Beata Naumnik  
I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
E-mail: bnaumnik@poczta.onet.pl

Dr hab. med. Alicja Perkowska-Ptasińska  
Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Transplantologii im. prof. Tadeusza Orłowskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
E-mail: aggape@poczta.onet.pl

stanowi 40-60% wszystkich przypadków krieglobulinemii a skojarzony jest głównie z przewlekłymi infekcjami wirusowymi takimi jak wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV) czy ludzki wirus niedoboru odporności (HIV).

• Typ III – mieszany, poliklonalny – krieglobuliny w tym typie składają się z jednej lub kilku klas poliklonalnych IgM, wykazujących aktywność przeciwko cząsteczkom poliklonalnej IgG. W rzadkich przypadkach miejsce immunoglobulin zajmują fragmenty dopełniacza oraz antygeny wirusowe. Typ III stanowi około 40-50% wszystkich krieglobulinemii, często jest on wtórny do chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Krieglobulinemia mieszana ma charakter typu II lub III i może występować w postaci:

1/ samoistnej (idiopatycznej) – tło choroby nie jest znane,

2/ wtórnej – w przebiegu innych chorób np. autoimmunologicznych, nowotworowych, infekcyjnych (Tab. I).

Śladowe ilości krieglobulin mogą być stwierdzane u ludzi całkowicie zdrowych.

### **Etiologia i patogenezę krieglobulinemii mieszanej (typ II i III)**

Powstawanie krieglobulin może być skutkiem zaburzeń takich jak:

- przewlekła stymulacja immunologiczna i/lub limfoproliferacja, prowadząca do nadmiernej produkcji mono-, oligo-, lub poliklonalnych immunoglobulin, z tendencją do tworzenia agregatów i krioprecypitacji,

- dostępność antygeny tworzącego kompleksy immunologiczne z krieglobulinami,

- upośledzenie klirensu powstałych kompleksów immunologicznych/agregatów immunoglobulin (np. w niewydolności wątroby, zaburzeniach aktywności systemu fagocytozy komórek jednojądrzastych), które kumulują się, prowadzą do powstania objawów klinicznych krieglobulinemii.

Zapalenie naczyń w przebiegu krieglobulinemii ma charakter autoimmunologiczny. Wykazano, że złogi immunoglobulin w ścianach naczyń krwionośnych pacjentów z krieglobulinemią zbudowane są z takich samych składników jak krążące krieglobuliny. Kompleksy immunologiczne/agregaty immunoglobulin odkładają się w naczyniach

krwionośnych, uszkadzając je na drodze klasycznej aktywacji dopełniacza, co w konsekwencji powoduje migrację leukocytów do tkanek okołonaczyniowych. Objawy kliniczne pojawiają się również w wyniku zwykłej okluzji światła naczyń, powodując niedokrwienie tkanek w obszarach zaopatrywanych przez te naczynia.

Przyczyna wystąpienia w/w zaburzeń w samoistnej krieglobulinemii mieszanej jest nieznana. Wiadomo, że najczęściej występuje ona u kobiet w średnim wieku i wiąże się z nadmierną aktywnością i/lub limfoproliferacją limfocytów B, co predysponuje do ich selektywnej ekspansji klonalnej i produkcji krieglobulin. Opisane są również rodzinne formy krieglobulinemii oraz skojarzenia jej występowania z wrodzoną dysfunkcją dopełniacza. Geny odpowiedzialne za predyspozycję do choroby nie zostały jednak wyodrębnione, chociaż są prowadzone badania nad ich identyfikacją.

### **Objawy kliniczne krieglobulinemii mieszanej typu II i III**

Objawy kliniczne krieglobulinemii mogą

Tabela I

Przyczyny i postacie krieglobulinemii (wg UpToDate®, Wolters Kluwer 2016).

Causes and types of cryoglobulinemia.

Idiopatyczne	Niedobór C <sub>4</sub> dopełniacza, Niedobór C <sub>3</sub> dopełniacza, Niedobór czynnika XIII		
Rodzinne	Niedobór C <sub>4</sub> dopełniacza, Niedobór C <sub>3</sub> dopełniacza, Niedobór czynnika XIII		
Infekcje	<b>Wirusowe</b>	<b>Bakteryjne</b>	<b>Grzybicze</b>
	Adenowirusy	Brucelloza	Kokcidiomykoza
	Wirus Hanta	Infekcyjne zapalenie wsierdzia	
	Wirusy zapalenia wątroby A,B,C	Trąd	
	Herpes: Epstein-Barr Varicella -Zoster	Choroba z Lyme	
	Wirus różyczki	Rickettsia (gorączka Q)	
	Parvovirus B19	Choroby popaciorkowcowe	
	Ludzki wirus białaczki T-komórkowej (HTLV-1)	Kiła	
	Ludzki wirus niedoboru odporności (HIV)		
	Wirus grypy		
<b>Autoimmunologiczne</b>	<b>Choroby tkanki łącznej</b>	<b>Choroby dermatologiczne</b>	<b>Choroby przewodu pokarmowego</b>
	Toczeń polekowy	Pokrzywka naczyniowa indukowana zimnem	Celiakia
	Zapalenie wielomięśniowe	Zapalenie naczyń – postać skórna	Choroba Crohna
	Reumatoidalne zapalenie stawów	Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
	Sarkoidoza	Rumień wyniosły długotrwały	
	Zespół Sjögrena	Rumień wielopostaciowy	
	Toczeń rumieniowaty układowy	Pęcherzyca zwykła	
	Twardzina układowa	Piodermia zgorzelinowa	
	Zapalenia naczyń: ▪ choroba Behceta ▪ plamica Schönleina-Henocha ▪ choroba Kawasaki ▪ guzkowe zapalenie naczyń		
<b>Nowotwory i zespoły paranowotworowe</b>	Śluzak serca, Nowotwory płuc, Mięsak Kaposiego, Rak jamy nosowo-gardłowej, Choroby limfoproliferacyjne: ▪ <b>Białaczki:</b> przewlekła białaczka limfatyczna, przewlekła białaczka szpikowa, białaczka włośniakomórkowa, ▪ <b>Chłoniaki:</b> Hodgkina i nieziarnicze, Ziarniak grzybiasty ▪ <b>Paraproteinemie:</b> dysproteinemie, makroglobulinemia Waldenströma, szpiczak mnogiej, zespół POEMS, limfadenopatia angioimmunoblastyczna		
<b>Choroby nerek</b>	Idiopatyczne błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek		
<b>Choroby jątrogenne</b>	Szczepionka p/k gruźlicy, szczepionka p/k grypie, szczepionka p/k pneumokokom		
<b>Różne</b>	Marskość wątroby (żółciowa, poalkoholowa), Endomyocardial fibrosis, Przeszczepienie komórek krwiotwórczych		

mieć różną lokalizację, charakter i dynamikę. W odróżnieniu od krioglobulinemii typu I, gdzie objawy związane są głównie z zespołem nadlepkości i zakrzepicą (zaburzenia widzenia, zaburzenia neurologiczne), w typie mieszanym II i III najbardziej charakterystyczna jest triada objawów w postaci:

- zmian skórnych typu plamicy naczyniowej nie znikającej po uciśnięciu (*palpable purpura*),

- dolegliwości stawowych,
- znacznego osłabienia.

Pomimo, że triada ta jest wymieniana jako najbardziej charakterystyczny obraz krioglobulinemii mieszanej, dotyczy ona jedynie 25-30% pacjentów.

Stosunek częstości występowania mieszanej krioglobulinemii u kobiet i mężczyzn ma się jak 1.5:1, ze średnią wieku przypadająca na szóstą dekadę. Przebieg schorzenia charakteryzuje się okresami zaostrzeń i spontanicznych remisji. Obraz kliniczny jest różnorodny, wielonarządowy, a przebieg trudny do przewidzenia. Manifestacja z zakresu poszczególnych narządów i układów przedstawia się następująco:

**Skóra** – manifestacja skórna występuje prawie u wszystkich chorych i bardzo często wyprzedza nawet o dekady pojawienie się objawów z zakresu innych narządów. Typowo, są to zmiany o charakterze plamicy (90-95% przypadków), lokalizującej się na wyprostnych powierzchniach kończyn dolnych. Zmiany te mogą przybierać postać od rumieniowatej plamicy, przez wykwyty pokrzywkowe, sinicę, do krwotocznych strupów, zmian martwiczych, głębokich nadżerek i owrzodzeń. Bardzo typowa jest hiperpigmentacja pozostająca w okresie remisji na uprzednio zmienionej chorobowo skórze oraz nasilenie się zmian pod wpływem zimna. W kapilaroskopii wałów paznokciowych stwierdza się nadmierną krętość pętli naczyniowych i ich wierzchołkowe poszerzenie.

**Układ mięśniowo-szkieletowy** – Bóle kostno-stawowe (*arthralgia*) i mięśniowe (*myalgia*) są opisywane u ponad 70% pacjentów z mieszaną krioglobulinemią. Bóle stawowe dotyczą stawów śródczo-paliczkowych, międzypaliczkowych bliższych, kolanowych, nadgarstwowych i nasilają się typowo pod wpływem zimna. Choroba może po raz pierwszy objawiać się jako zapalenie wielostawowe, dotyczące symetrycznych, małych stawów, nieprowadzące do powstawania destrukcji i deformacji. Zmiany stawowe mogą mieć charakter wędrujący. W 10–30% przypadków jest to zapalenie jednego dużego stawu.

**Układ nerwowy** – neuropatia, podobnie jak artralgia, jest typowym objawem krioglobulinemii mieszanej. Ma najczęściej charakter mnogiej mononeuropatii obwodowej lub złożonych zaburzeń czuciowo-ruchowych i występuje głównie u pacjentów bez współistniejących schorzeń wątroby (70-80% przypadków). Rozwija się jako skutek zapalenia naczyń będącego przyczyną zmian demienilizacyjnych. Manifestacja z zakresu centralnego układu nerwowego jest bardzo rzadka i dotyczy zaburzeń koncentracji jak też wyższych funkcji poznawczych (zmiany w rezonansie magnetycznych są jednak niespecyficzne).

**Układ oddechowy** – subkliniczna ma-

nifestacja z zakresu układu oddechowego w postaci nieznacznej duszności, kaszlu czy zapalenia opłucnej dotyczy 40-50% pacjentów z krioglobulinemią mieszaną. Stosunkowo często stwierdza się nacieki w tkance śródmiąższowej płuc obserwowane na zdjęciach radiologicznych, mogą być odchylenia w badaniach czynnościowych układu oddechowego. Kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (cryptogenic organizing pneumonia – COP) czy krwotok płucny w przebiegu zajęcia naczyń płucnych, są opisywane sporadycznie.

**Nerki** – cechy uszkodzenia nerek, głównie ich kłębuszkowego zapalenia (KZN), są obecne przy rozpoznaniu u około 20% chorych na krioglobulinemię mieszaną typu II i III i w obu typach mają podobny przebieg. Kolejne 10-30% chorych rozwija te objawy w następnych latach. Kliniczna manifestacja zajęcia nerek może przybierać postać:

- izolowanego krwinkomoczu i/lub subnercyjowego białkomoczu z lub bez niewydolności nerek (41%)
- zespołu nerczykowego z lub bez niewydolności nerek (22%)
- podostrego KZN (14%)
- przewlekłej choroby nerek bez odchyleń w badaniu ogólnym moczu (13%)
- ostrej niewydolności nerek (9%)
- nadciśnienia tętniczego (do 65% wszystkich przypadków).

Inne – manifestacja kliniczna z innych narządów i układów nie jest częsta i jeżeli się zdarza to głównie właśnie w krioglobulinemii mieszanej. Należą do niej:

- zespół Sjögrena (do 20% przypadków)
- objaw Raynauda (do 50% przypadków)
- hepatomegalia, nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby, nieprawidłowości w biopsji wątroby (do 90%)
- powiększenie węzłów chłonnych (do 20%)
- splenomegalia (do 30%)
- bóle brzucha (do 20%); zapalenie naczyń krezkowych może prowadzić do objawów ostrego brzucha i konieczności interwencji chirurgicznej
- nawracające stany gorączkowe.

Lista zaburzeń, jak pokazują badania histopatologiczne przeprowadzone *post mortem*, jest prawdopodobnie jeszcze dłuższa, jednak zajęcie pozostałych narządów i układów przebiega najczęściej subklinicznie.

## Diagnostyka krioglobulinemii

### I. Diagnostyka laboratoryjna

#### Oznaczenie krioglobulin

W celu wykrycia obecności krioglobulin w krwi próbka o objętości 10-20 ml powinna być pobrana na czczo (aby uniknąć interferencji z lipidami surowicy) do ogrzanej próbówki, niezawierającej antykoagulantu. Powinna być ona przetransportowana natychmiast do laboratorium i przechowywana (30-60 min) w temp. 37°C. Po skrzepnięciu, należy odwirować surowicę w temp. 37°C. Po odwirowaniu próbka powinna być przechowywana w temp. 4°C przez 24 godz. (do wykrycia krioglobulin monoklonalnych) i do 7 dni (do wykrycia krioglobulin poliklonalnych). Aby określić kriokryt, należy odnieść objętość precypitatu do objętości surowicy. Czasami, aby uwiarygodnić objętość krioprecypitatu, przepłukuje się próbkę od 3 do 6 razy zimnym roztworem soli fizjologicznej

(usuwanie precypitujących związków soli i innych białek), a następnie ponownie ogrzewa się ją do 37°C dla potwierdzenia rozpuszczalności krioglobulin.

Stężenie krioglobulin może być określone przez analizę spektrofotometryczną. Identyfikacja składowych komponentów krioglobulin (immunoglobuliny, łańcuchy lekkie, klonalność) może być określana przez specyficzne testy immunologiczne (immunofiksacja, ELISA, EIA). W krioglobulinemii mieszanej obu typów (II i III) stężenie krioglobulin mieści się zazwyczaj w przedziale 1 do 5 mg/dl (0,01 – 0,05 g/l). Dla porównania – ilość ta w krioglobulinemii typu I jest większa niż 5 a nawet 10 mg/dl (0,05 – 0,1 g/l) przy kriokrycie ponad 50%. U około 40% zdrowej populacji można wykazać obecność krioglobulin, których ilość nie przekracza 80 µg/dl (tak mała ilość nie daje się nawet przedstawić w postaci kriokrytu). Za istotny diagnostycznie uznaje się kriokryt powyżej 0,5% - 1% (w zależności od laboratorium). W krioglobulinemii mieszanej typu II kriokryt wynosi zazwyczaj 2-7%, a w typie III 1-3%. Brak jest jednak bezpośredniej korelacji między kriokrytem a nasileniem objawów klinicznych i ciężkością choroby. Należy pamiętać, że negatywny wynik oznaczenia krioglobulin nie wyklucza rozpoznania krioglobulinemii przy obecności typowych objawów klinicznych.

Przy dużej ilości krioglobulin we krwi obwodowej krioprecypitacja zachodząca w trakcie obróbki materiału często powoduje powstanie „obłoczków”, które w automatycznych analizatorach mogą być zliczane jako leukocyty lub płytki krwi dając fałszywe wyniki leukocytozy i trombocytozy.

#### Dopełniacz

Bardzo istotne są badania stężenia dopełniacza: składowej C3, C4, C1q. Dla krioglobulinemii mieszanej charakterystyczne jest znaczne obniżenie stężenia składowej C4 dopełniacza, której stężenie koresponduje z aktywnością zmian i odzwierciedla zużycie komplementu przy powstawaniu kompleksów immunologicznych zawierających krioglobuliny. Składowa C3 może pozostawać w prawidłowych mianach.

#### Autoprzeciwiactwa

- czynnik reumatoidalny jest stwierdzany w wysokim mianie w II i III typie krioglobulinemii,

- możliwa jest obecność przeciwiactł przeciwjądrowych (ANA),

- inne możliwe przeciwiactwa są skierowane przeciwko: mięśniom gładkim (ASMA), tyreoglobulinie (TgAb), fosfolipidom (APA), cytoplazmie neutrofilów (ANCA), rybonukleoproteinie U1 (anty-U1 RNP), mikrosomalne (ATPO), mitochondrialne (AMA), Sm, Ro, La.

Przeciwiactwa te prawdopodobnie odzwierciedlają nakładanie się krioglobulinemii na różne choroby tkanki łącznej i zespoły autoimmunologiczne (*overlap syndrome*).

Inne odchylenia:

- niedokrwistość normochromiczna, normocytarna

- fałszywie dodatnie przeciwiactwa antycytrulinowe (ACPA) – głównie przy infekcji HCV

#### Badania serologiczne

W każdym przypadku podejrzenia/ rozpoznania krioglobulinemii typu II lub III obowiązuje przeprowadzenie diagnostyki

serologicznej w kierunku: WZW typu C, WZW typu B, infekcji HIV i wirusem Epstein-Barr.

## II. Diagnostyka histopatologiczna

W krioglobulinemii mieszanej typy II i III zmiany morfologiczne najczęściej stwierdzane są w skórze, nerkach i obwodowym układzie nerwowym. Badania autopsyjne bardzo często wykazują rozległe, chociaż niekiedy klinicznie, zmiany zapalne drobnych i średnich naczyń serca, przewodu pokarmowego, centralnego układu nerwowego, mięśni, płuc, wątroby i gruczołów wydzielania wewnętrznego. Typowym odchyleniem jest obecność eozynofilowych depozytów w świetle drobnych naczyń, a nawet w obszarze błony śródkowej, z towarzyszącym naciekiem zapalnym barwiących się dodatnio metodą PAS.

Biopsja skóry – w krioglobulinemii mieszanej biopsja skóry najczęściej wykazuje cechy:

- leukocytoklastycznego zapalenia naczyń (50%)
- zapalnej lub niezapalnej plamicy (10-20%)
- niezapalnych hialinowych zakrzepów (10%)
- stadiów zejściowych stanu zapalnego.

W obrębie aktywnych zmian w mikroskopie immunofluorescencyjnym często stwierdzane są depozyty IgM, IgG i/lub składowej C3 dopełniacza. Dla kontrastu, w krioglobulinemii typu I częściej obecne są niezapalne ogniska zakrzepicy, niejednokrotnie z cechami martwicy skóry lub krwawienia.

Obwodowy układ nerwowy – w krioglobulinemii mieszanej typowa jest lokalizacja zmian zapalnych w naczyniach okołonerwowych, często pod postacią ognisk martwicy lub demienilizacji, gdzie mogą być również stwierdzone złogi Ig i/lub składowych dopełniacza. Wtórnie do zakrzepów powstających w *vasa vasorum* i ich niedrożności dochodzi do aksonalnej degeneracji nerwów. Naj-

częstszym miejscem wykonywania biopsji celem potwierdzenia zmian jest łydka.

**Nerka** – Najbardziej charakterystycznymi dla krioglobulinemii zmianami w biopsji nerki są:

### W mikroskopie świetlnym

#### Kłębuszki:

Obraz mikroskopowy jest zróżnicowany (Ryc. 1, Ryc. 2)

- dominujący typ uszkodzenia: rozlane uszkodzenie błoniasto-rozplemowe (około 85% przypadków),

- zdwojenie okonturowania kapilar,

- zwiększenie komórkowości kapilar (rozplem śródbłonka, obecność komórek zapalnych: głównie monocytów, mniej licznych neutrofilii),

- obecność złogów szklistych w świetle części kapilar,

- poszerzenie mezangium związane z przybytkiem komórek i macierzy w tym rejonie

- ogniskowe MPGN

- zmiany jak w rozlanej postaci MPGN, tylko ograniczone do części segmentów kłębuszkowych,

- rozplem mezangium, niekiedy ze złoгами szklistymi w części kapilar,

- wtórne FSGS (*focal segmental glomerulosclerosis*),

- bardzo rzadko półksiężycy

#### Śródmiaższ i cewki:

- w niektórych przypadkach ogniskowe zapalenie w śródmiaższu,

- erytrocyty w świetle części cewek,

- ogniskowe włóknienie zrębu i zanik cewek nerkowych

#### Naczynia tętnicze:

- w części przypadków (ok. 20-25%) martwicze zapalenie ścian tętnic (drobnego i średniego kalibru – odpowiada kalibrowi tętnic wewnątrznerkowych) i w arteriolach,

- złogi szkliste w ścianie i świetle naczyń,

- arterioskleroza i szklwienie arterioli (zejście zmian zapalnych)

### W mikroskopie immunofluorescencyjnym (IFL) (Ryc. 3)

- złogi IgG, IgM, lambda i kappa, w większości przypadków także C3 zlokalizowane wzdłuż okonturowania kapilar kłębuszkowych, i/lub w świetle kapilar, często także w mezangium,

- złogi IgG, IgM, lambda i kappa, w większości przypadków także C3 występują w ścianie tętnic i arterioli, niekiedy w świetle arterioli,

- w części przypadków złogi C1q w tej samej lokalizacji,

- złogi C4 występują w około 30% przypadków, głównie w mezangium i w ścianie kapilar, rzadko w świetle kapilar,

- w objętych martwicą fragmentach ścian naczyń tętnicznych badanie IFL ujawnia złogi fibryny

### Obraz ultrastrukturalny (Ryc. 4, Ryc. 5)

- ultrastruktura złogów krioglobulin jest zróżnicowana:

- większość złogów jest amorficzna i/lub drobnoziarnista,

- w mniej niż 50% przypadków obecne są złogi o strukturze zakrzywionych mikrotubuli, złogi pierścieniowate, niekiedy cylindryczne średnicy 20-35 nm,

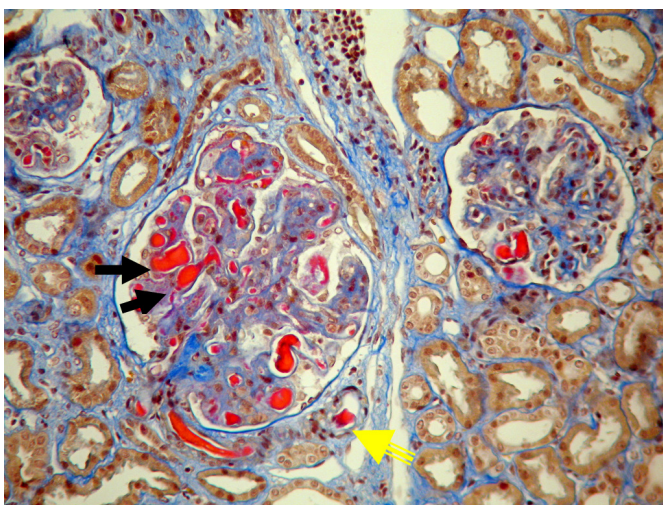
- złogi mogą być także włóknkowe, oraz typu „odcisku palca” („fingerprint”),

- niekiedy elektronowogęste krystaloidne struktury występują w komórkach mezangium oraz w podocytach,

- lokalizacja złogów: najczęściej podśródbłonkowa, wewnątrzłonkowa, a także w świetle kapilar, rzadziej podnabłonkowa,

- w sąsiedztwie złogów często są widoczne monocyty, niekiedy także neutrofile.

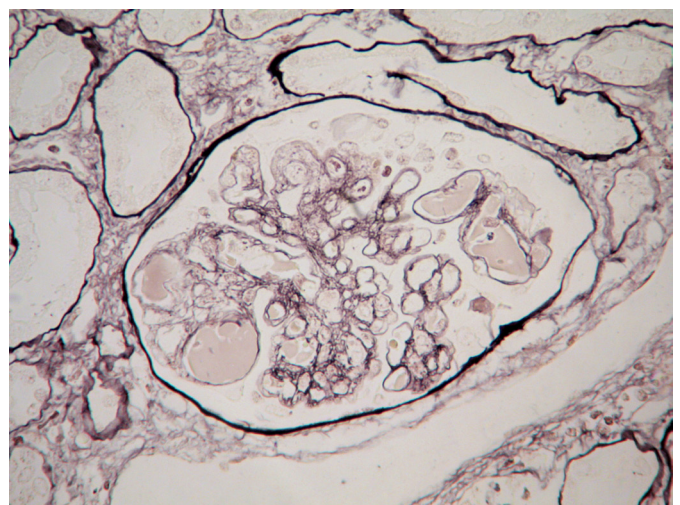
W przypadku krioglobulinemii związanej z infekcją HCV, przy użyciu przeciwciał monoklonalnych i technik immunohistochemicznych, w pętach kłębuszków można wykryć specyficzne antygeny wirusa C.



Rycina 1

Krioglobulinowe zapalenie kłębuszków nerkowych w przebiegu wieloletniego zakażenia HCV. Złogi krioglobulin widoczne są w świetle kapilar kłębuszkowych i w jednej z arterioli. Barwienie AFOG.

Mixed cryoglobulinemic GN in a patient with long-term HCV infection. Cryoglobulins in a form of pseudothrombi (black arrows) are seen in some of capillaries and in one of arterioles (yellow arrow). AFOG staining.



Rycina 2

Krioglobulinowe zapalenie kłębuszków. Światło niektórych kapilar jest poszerzone i wypełnione nie barwiącymi się solami srebra złoгами. Widoczne typowe dla uszkodzenia błoniasto-rozplemowego zdwojenie okonturowania kapilar. Srebrzenie metodą Jonesa.

Mixed cryoglobulinemic GN. Some capillaries are distended and filled with silver negative pseudothrombi. There is a global GBM duplication, a lesion typical for membranoproliferative type of injury. Jones silver staining.

### III. Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa krieglobulinemii wymaga wzięcia pod uwagę bardzo wielu schorzeń (Tab. I). W pierwszym rzędzie należy wykluczyć choroby limfoproliferacyjne i zakażenia wirusowe (wirus zapalenia wątroby typu C, B, wirusy cytomegalii, Ebstein-Barr, adenowirusy). W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić wiele chorób reumatycznych, w których krieglobulinemia może być jednym z pierwszych objawów. Należą do nich toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, pierwotny zespół Sjögrena, zespół antyfosfolipidowy, układowe zapalenie naczyń – a wśród nich mikroskopowe zapalenie naczyń, zespół Churga-Strauss, zespół Schönleina-Henocha, guzkowe zapalenie tętnic.

W diagnostyce różnicowej obrazu histopatologicznego biopsji nerki należy uwzględnić:

1. Pierwotne MPGN z kompleksami immunologicznymi

przeciwko rozpoznaniu przemawiają:

- obecność złogów zorganizowanych nie jest typowa dla pierwotnego MPGN,
- zmiany zapalne w ścianach naczyń,
- obecność złogów szklanych w świetle kapilar,
- obecność krieglobulin w krążeniu.

2. Toczeniowe zapalenie nerek

przeciwko rozpoznaniu przemawiają:

- obecność złogów o strukturze mikrotubuli,
- nieobecność złogów podnabłonkowych,
- dominacja IgM w IFL.

3. Glomerulopatia immunotaktoidalna

- obraz mikroskopowy bardzo zbliżony do glomerulopatii w przebiegu krieglobulinemii mieszanej, o rozpoznaniu decyduje obraz kliniczny i obecność krieglobulin w krążeniu.

4. Mikroangiopatia zakrzepowa

przeciwko rozpoznaniu przemawiają:

- obecność złogów immunoglobulin i dopełniacza w IFL,
- obecność złogów typu kompleksów im-

munologicznych (amorficznych i ziarnistych) oraz złogów zorganizowanych w badaniu ultrastrukturalnym,

- nieobecność typowego dla mikroangiopatii zakrzepowej uszkodzenia rejonu podśródbłonkowego kapilar, arterioli i błony wewnętrznej tętnic.

### Rozpoznanie krieglobulinemii

Rozpoznanie powinno być oparte o objawy kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych i histopatologicznych. Powszechnie akceptowanymi kryteriami rozpoznania jest:

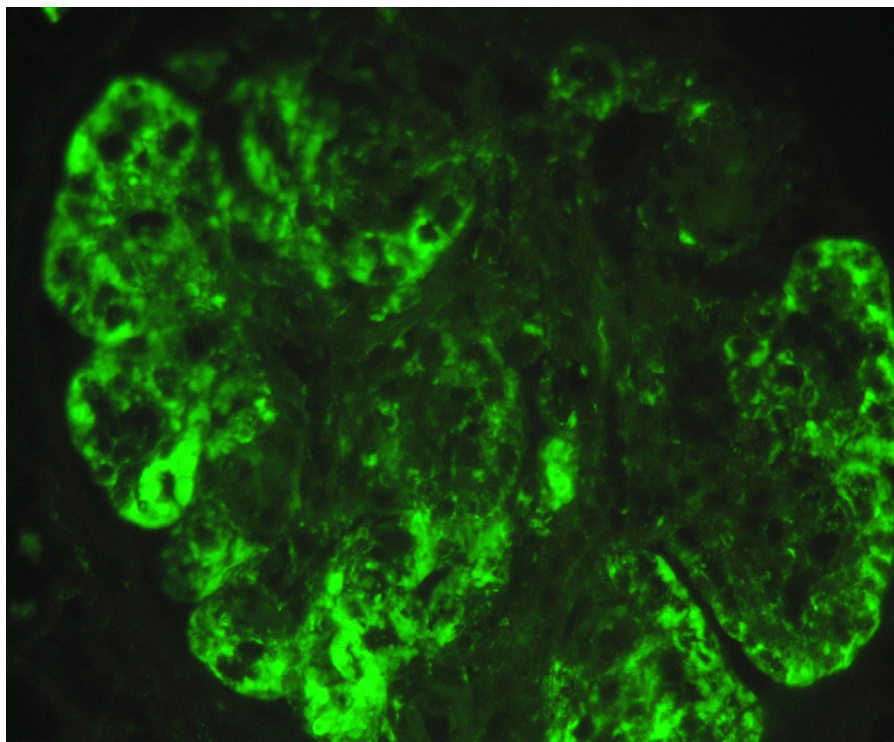
- utrzymywania się podwyższonego (>1%) kriokrytu przez 3-6 miesięcy,

plus co najmniej jeden z poniższych

- kliniczne wykładniki zapalenia naczyń/zakrzepicy, takie jak plamica skóry kończyn dolnych, szczególnie o charakterze leukocytoklastycznego zapalenia naczyń potwierdzonego biopsyjnie lub obniżenie stężenia składowej C4 dopełniacza w surowicy,

- wykazanie obecności krieglobulin na podstawie elucji, krioprecypitacji i/lub immunofiksacji.

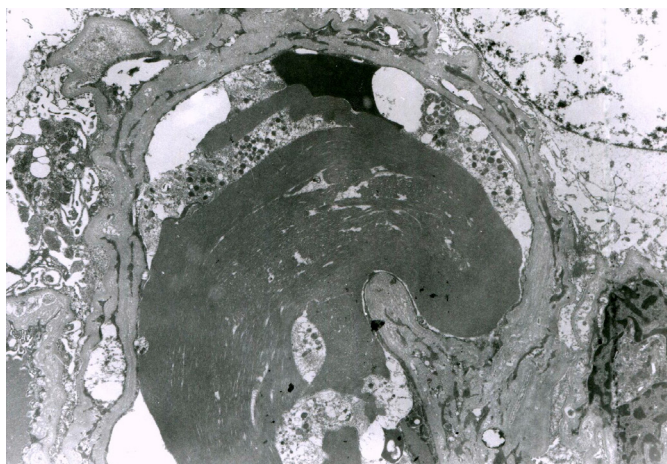
Spełnienie powyższych kryteriów jest rzadko obserwowane w klinicznej praktyce. Najczęściej diagnoza stawiana jest na podstawie mało specyficznych objawów



Rycina 3

Krieglobulinowe zapalenie kłębuszków. Obraz immunofluorescencyjny. Barwienie na obecność złogów IgG wypadło dodatnio w mezangium części segmentów, w ścianie, oraz w świetle części kapilar. Taki sam obraz uzyskano w preparatach barwionych na obecność złogów IgM, C3 i lekkich łańcuchów  $\lambda, \kappa$ .

Mixed cryoglobulinemic GN. IgG, light chains  $\lambda, \kappa$ , IgM, and C3 are present in a mesangium as well as along GBM and in capillary lumens of some of glomerular segments. Immunofluorescence microscopy.



Rycina 4

Krieglobulinowe zapalenie kłębuszków. Obraz mikroskopowelektronowy. W świetle kapilary widoczne obfite elektronowogęste złoży otoczone komórkami fagocytującymi.

Mixed cryoglobulinemic GN. A capillary lumen is filled with massive electron-dense deposits that are surrounded by phagocytes. Electron microscopy.



Ryc.5

Krieglobulinowe zapalenie kłębuszków. Obraz mikroskopowelektronowy. Duże powiększenie ujawnia mikrotubularną strukturę złogów.

Mixed cryoglobulinemic GN. High-power electron microscopy reveals an organized microtubular structure of deposits.

tj. osłabienia czy dolegliwości stawowych i obecności krioglobulin w osoczu. Stwierdzenie tzw. chorób współtowarzyszących (Tab. I) czyni diagnozę pewniejszą.

### Rokowanie

10-letnie przeżycie chorych z krioglobulinemią mieszaną różni się w zależności od rodzaju zajętych narządów oraz chorób współtowarzyszących i waha się od 20 do 80%.

Rokowanie pacjentów z ciężką manifestacją choroby jest złe, szczególnie w przypadkach przebiegających z krwotokami płucnymi, krwawieniami z przewodu pokarmowego, udarami czy gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek. Jednakże rokowanie dla każdego z powyższych obrazów klinicznych jest różne.

### Leczenie

Ogólne zasady terapii obejmują:

1. wstępne leczenie immunosupresyjne – powinno być podjęte u pacjentów z gwałtownie postępującymi objawami niewydolności narządowej lub bezpośrednim zagrożeniem życia, bez względu na etiologię krioglobulinemii. Terapia składa się z krótkiego kursu glikokortykosteroidów z rytuksymabem lub cyklofosfamidem i, w niektórych przypadkach, plazmaferez.

2. terapia schorzenia podstawowego – w przypadku istnienia choroby współtowarzyszącej wszyscy pacjenci powinni otrzymać terapię kierunkową, np. w przypadku wirusowego zapalenia wątroby typu C – terapię przeciwwirusową. Powinna być ona w każdym przypadku podana jednocześnie z immunosupresją, lub nawet ją poprzedzić (infekcja HIV, HBV). Nie zaleca się prowadzenia jedynie leczenia schorzenia podstawowego (poziom wiarygodności zalecenia 1B).

Do terapii immunosupresyjnej powinni być kwalifikowani chorzy spełniający co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- KZN przebiegające pod postacią RPGN (*rapidly progressive glomerulonephritis*) i/lub zespołu nerczycowego,
- ciężkie niedokrwienie palców grożące ich amputacją,
- jelitowa postać zapalenia naczyń, skojarzona z bólami brzucha i/lub krwawieniem z przewodu pokarmowego,
- gwałtownie postępująca neuropatia,
- cechy zapalenia naczyń centralnego układu nerwowego pod postacią udaru mózgu lub ostrych zaburzeń poznawczych,
- zapalenie naczyń manifestujące się masywnym krwawieniem do pęcherzyków płucnych lub niewydolnością oddechową,
- niewydolność serca,
- ciężkie, nawracające owrzodzenia skóry.

Wybór terapii immunosupresyjnej

Zgodnie z zaleceniami autorów amerykańskich u większości chorych spełniających co najmniej jedno z powyższych kryteriów lekiem z wyboru jest rytuksymab, który jednak w Polsce nie jest dostępny w

terapii standardowej. Są również przypadki, w których leczeniu rytuksymab nie powinien być stosowany:

- infekcja HIV (bez terapii retrowirusowej lub brak skuteczności terapii)
- infekcja HBV (bez terapii przeciwwirusowej lub obecność przewlekłego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby).

Zgodnie z wytycznymi, w przypadku niedostępności rytuksymabu, lekiem pierwszego wyboru jest cyklofosfamid. Dostna dawka początkowa CyP wynosi 2 mg/kg/d i powinna być stosowana przez okres 2 do 4 miesięcy. Dawkę zawsze należy dostosować do stopnia niewydolności nerek. Podanie CyP u chorych z mieszaną krioglobulinemią, szczególnie rozwijającej się w przebiegu infekcji wirusowej (HIV, HBV), niesie ze sobą ryzyko nasilenia replikacji.

W ciężkich klinicznie postaciach krioglobulinemii mieszananej, oprócz rytuksymabu lub cyklofosfamidu, zaleca się stosowanie wysokich dawek GKS z następczą ich szybką redukcją. Najczęściej stosowany schemat to:

dożylnie pulsy metyloprednizolonu w dawce 7,5-15 mg/kg/d przez 1-3 dni (w zależności od ciężkości choroby), po których kontynuujemy prednizon doustnie w dawce 1 mg/kg/d (maksymalnie 80 mg/d) przez 2-4 tygodnie z redukcją dawki do 40 mg/d stosowanej przez kolejne 2 tygodnie, a następnie do 20 mg/d kontynuowanej przez kolejne 2-4 tyg. Po czym dawkę redukujemy o 5 mg/tydzień aż do zakończenia terapii. Jeżeli pacjent nie jest równolegle leczony rytuksymabem, należy utrzymać dawkę podtrzymującą prednizonu (5-10 mg/d). Redukcja dawki steroidów w każdym przypadku zależy od cofania się objawów klinicznych choroby. W przypadkach krioglobulinemii mieszananej skojarzonej z infekcjami wirusowymi (szczególnie HBV) redukcja dawek steroidów powinna być szybsza.

### Plazmaferezy

Mogą być pomocne w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym w przypadku:

- zespołu nadlepkkości,
- u pacjentów z objawami krioglobulinemii bezpośrednio zagrażającymi życiu (np. niewydolność oddechowa i krwawienie do pęcherzyków płucnych, krwawienie z przewodu pokarmowego),
- u pacjentów z RPGN wymagających terapii nerkozastępczej,
- u pacjentów z nasilonymi zmianami skórnymi (owrzodzenia, martwica).

Najczęściej zaleca się codzienne zabiegi plazmaferez z ilości 10-14 sesji lub sesje 3 razy w tygodniu (np. poniedziałek, środa, piątek) przez 2-3 tygodnie. Jednorazowo powinno podlegać wymianie około 3 litry osocza. Do zabiegu stosuje się roztwór 5% albumin, które powinny być ograniczone aby nie stymulować precypitacji krążących krioglobulin. U pacjentów z czynnym krwawieniem i u chorych po biopsji nerki powinny być stosowane preparaty świeżo mrożonego osocza.

### Terapia alternatywna

W przypadkach samoistnej krioglobulinemii mieszananej o łagodnym przebiegu i braku chorób współtowarzyszących można stosować kolchicynę (1-2 mg/d doustnie) z małymi dawkami steroidów (prednizon 10-25 mg/d doustnie), które następnie powinny być zredukowane w zależności od odpowiedzi chorego na terapię.

### Schyłkowa niewydolność nerek (SNN)

Pacjenci z uszkodzeniem nerek w przebiegu krioglobulinemii wykazujący progresję do ich schyłkowej niewydolności powinni być dializowani, przy czym nie wykazano przewagi żadnej z technik nerkozastępczych (hemodializoterapia vs dializa otrzewnowa) w aspekcie wpływu na przeżycie chorych. Pacjenci z krioglobulinemią mieszaną mogą być typowani do zabiegu przeszczepienia nerki. Jednak choroba nawraca w 50-70% przypadków nawet jeżeli w momencie przeszczepienia była ona w całkowitej klinicznej i serologicznej remisji. Objawy nawrotu są takie same jak w chorobie wyjściowej: plamica, krwinkomocz, białkomocz, spadek GFR. Pomimo tego pacjenci nie tracą zwykle przeszczepu z powodu nawrotu, stąd nie powinni być pozbawiani szansy na transplantację.

### Piśmiennictwo

1. Bryce AH, Kyle RA, Dispenzieri A, Gertz MA: Natural history and therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinemia. *Am J Hematol.* 2006; 81:511-518.
2. Colvin RB, Chang. *Diagnostic Pathology: Kidney Diseases*, 2nd Edition Elsevier, 2016.
3. Dammacco F, Sansonno D: Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1035-1045.
4. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P. et al: A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 843-853.
5. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, Scaini P. et al: Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011; 11: 48-55.
6. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G. et al: Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 33: 355-374.
7. Heptinstall's Pathology of the Kidney, 7. Edycja, rozdział 8, Wolters Kluwer 2015.
8. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K. et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 310-317.
9. Rockx MA, Clark WF: Plasma exchange for treating cryoglobulinemia: a descriptive analysis. *Transfus Apher Sci.* 2010; 42: 247-251.
10. Terrier B, Carrat F, Krastinova E, Marie I, Launay D. et al: Prognostic factors of survival in patients with non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 374-380.
11. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A. et al: Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood.* 2012; 119: 5996-6004.
12. www.uptodate.com ©2016 UpToDate®, Wolters Kluwer 2016. Overview of cryoglobulins and cryoglobulinemia. Literature review current through: Mar 2016. |This topic last updated: Dec 12, 2014.