Forum Nefrologiczne
2018, tom 11, nr 3, 151–159
Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 1899–3338

VIA MEDICA

Sylwia Dudzicz, Marcin Adamczak, Andrzej Więcek

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Wybrane choroby nerek z manifestacją w obrębie skóry

Selected kidney diseases with the skin manifestation

ABSTRACT

Numerous organs diseases are manifested by characteristic skin lesions. In the current article selected kidney diseases accompanied by pathological skin lesions are described. Pathogenesis, clinical picture and treatment of Fabry disease, levamisole-induced vasculitis, systemic sclerosis and cryoglobulinaemia have been presented.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 3, 151–159

Key words: Fabry disease, levamisole-induced vasculitis, systemic sclerosis, cryoglobulinemia

WSTĘP

W wielu przypadkach choroby dotyczące narządów wewnętrznych, w tym nerek, manifestują się charakterystycznymi zmianami patologicznymi w obrębie skóry. Znajomość powiązań między patogenezą zmian skórnych a odpowiadającymi im procesami chorobowymi nerek może ukierunkować proces diagnostyczny na prawidłowe tory oraz skrócić czas do postawienia właściwego rozpoznania. W niniejszej pracy opisano patogenezę, obraz kliniczny i leczenie wybranych chorób nerek, którym towarzyszą patologiczne zmiany w obrębie skóry.

CHOROBA FABRY'EGO

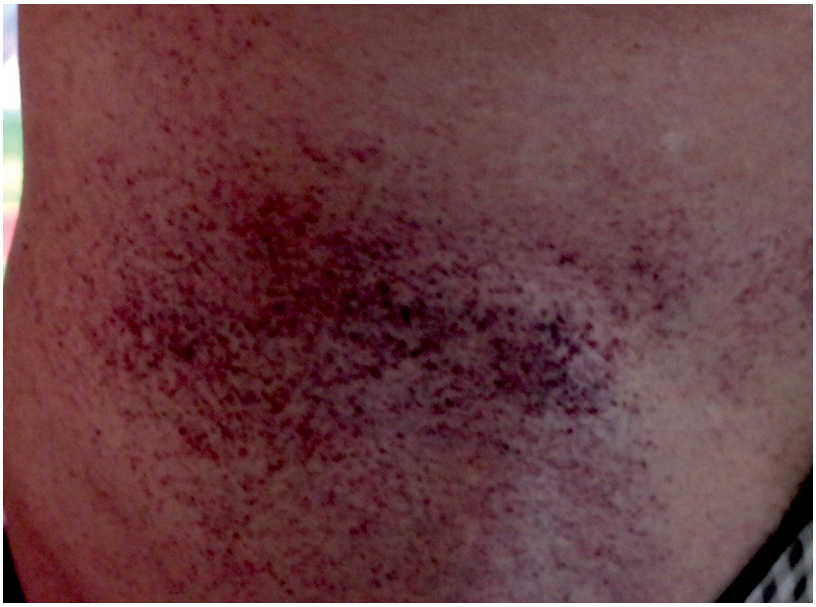
Choroba Fabry'ego, zwana także chorobą Andersona-Fabry'ego, jest jedną z lizosomalnych chorob spichrzeniowych. Po raz pierwszy została opisana w 1898 roku przez dwóch dermatologów: Johannesa Fabry'ego i Williama Andersona. Choroba Fabry'ego dziedziczona jest w sposób recesywny w sprzężeniu z chromosomem X [1]. Jej przyczynę stanowi mutacja w genie GLA zlokalizowanym na chromosomie X i kodującym enzym lizosomalny — α-galaktozydazę A [2].

Dotychczas opisano ponad 300 mutacji powodujących chorobę Fabry'ego. Ich efektem jest niedobór α-galaktozydazy A i postępujące gromadzenie glikosfingolipidów (głównie globotriaozyloceramidu) w lizosomach, powodujące upośledzenie czynności licznych narządów [3].

Częstość występowania w populacji choroby Fabry'ego wynosi 1 zachorowanie na 40–120 tys. żywych urodzeń, co sprawia, że jest ona zaliczana do tak zwanych chorób rzadkich [4, 5]. Częściej chorują mężczyźni. U nich też objawy kliniczne są bardziej nasilone. Ponadto u członków rodziny z tą samą mutacją w genie GLA może występować różny obraz kliniczny choroby Fabry'ego (tzw. wewnątrzrodzinna zmienność fenotypowa) [6]. Patogeneza uszkodzenia tkanek w tej chorobie nie została do tej pory w pełni poznana. Najbardziej prawdopodobna hipoteza sugeruje udział procesów autoimmunologicznych w patogenezie choroby Fabry'ego. Z pobudzeniem nieswoistej odpowiedzi immunologicznej organizmu związane są cząsteczki DAMP (*damage-associated molecular pattern*). W warunkach fizjologicznych są one uwalniane z komórek jedynie w przypadku

Choroba Fabry'ego dziedziczona jest w sposób recesywny w sprzężeniu z chromosomem X. Jej przyczynę stanowi mutacja w genie GLA zlokalizowanym na chromosomie X i kodującym enzym lizosomalny — α-galaktozydazę A

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek
Klinika i Katedra Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Francuska 20/24,
40–027 Katowice
tel.: 32 255 26 95
faks: 32 255 37 26
e-mail: awiecek@sum.edu.pl



Rycina 1. Czerwonopurpurowa wysypka o charakterze angiokeratoma u chorego z chorobą Fabry'ego (zdjęcie udostępnione przez Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego)

ich uszkodzenia i śmierci. Zgodnie z tą hipotezą złogi lizosomalne występujące w komórkach osób z chorobą Fabry'ego zachowują się jak cząsteczki DAMP lub pobudzają ich wydzielanie przez uszkodzone komórki, aktywując tym samym prozapalną kaskadę cytokin i apoptozę [7]. Większość osób z mutacją genu GLA pozostaje w pierwszych latach życia bezobjawowa. Pierwsze objawy choroby Fabry'ego pojawiają się około 3.–10. roku życia — u chłopców kilka lat wcześniej niż u dziewczynek. Choroba postępuje przez całe życie, powodując nieodwracalne uszkodzenia narządów i ich niewydolność. Przyczyną śmierci pacjentów z chorobą Fabry'ego są najczęściej powikłania chorób układu krążenia oraz schyłkowa niewydolność nerek [8].

Jednym z pierwszych objawów choroby Fabry'ego jest ból kończyn odczuwany przez 60–80% chorych [9]. Dotyczy on zazwyczaj ich dystalnych części. Ból w obrębie rąk i stóp w połączeniu z uczuciem pieczenia oraz mrowienia o charakterze przewlekłym nazywany jest akroparestezjami. Okresowo u chorych mogą pojawiać się tak zwane przełomy Fabry'ego. Jest to nagle pojawiający się, silny ból z towarzyszącym uczuciem palenia i rozdzierania, rozpoczynający się w obrębie rąk i stóp i promieniujący do innych części ciała. Przełomy Fabry'ego mogą być wywołane przez wysiłek fizyczny, stres, gorączkę, gwałtowną zmianę temperatury [10]. Dolegliwości bólowe są następstwem uszkodzenia drobnych włókien nerwowych wchodzących w skład nerwów obwodowych i włókien autonomicznego układu nerwowego [11, 12]. Choroba Fabry'ego powoduje także zaburzenia w obrębie narządów zmysłu: zaćmę podtorebkową, zmętnienie rogówki, keratopatię wirowatą spowodowaną odkładaniem się złogów sfingolipidów w nabłonku rogówki oraz postępujące upośledzenie słuchu [13]. Chorzy skarżą się na zaburzenia termoregulacji z powodu upośledzonego wydzielania potu (anhydroza). Charakterystycznym objawem skórnym w przebiegu tej choroby jest czerwono-purpurowa wysypka o charakterze angiokeratoma (małe, rogowaciejące naczyniaki skórne), zlokalizowana najczęściej w okolicy ud, pośladków i podbrzusza (ryc. 1) [14, 15]. W miarę postępu choroby pojawiają się zmiany patologiczne w układzie krążenia i w nerkach. Zmiany dotyczące serca występują u 40–60% chorych i są częstsze oraz bardziej nasilone u mężczyzn. Obejmują przede wszystkim: przerost lewej komory, niedomykalność zastawki mitralnej oraz zaburzenia rytmu i przewodzenia [16, 17]. U większości chorych białkomocz i mikroalbuminuria pojawiają się w 2. dekadzie życia, jednakże zmiany morfologiczne kłębuszków nerkowych, kanalików i naczyń śródmiąższu nerki są obserwowane w preparatach histologicznych biopsji nerek dzieci jeszcze przed wystąpieniem białkomoczu [18].

Przewlekła choroba nerek w 3. i 4. dekadzie życia w przebiegu choroby Fabry'ego charakteryzuje się szybkim przebiegiem i zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego, średnio aż o 12,2 ml/min/rok. Znaczne upośledzenie czynności nerek występuje zazwyczaj w 42. roku życia, a przewlekła choroba nerek w stadium 5. — w 47. roku życia [19]. W mikroskopie świetlnym widoczne są powiększenie, obrzęk i wakuolizacja podocytów spowodowane odkładaniem globotriaozyloceramidu w lizosomach. Wakuolizacja jest również widoczna w komórkach nabłonka kanalików dystalnych i pętli Henlego [20]. Gromadzenie glikotriazyloceramidu prowadzi do aktywacji odpowiedzi zapalnej powodującej zarówno segmentowe, jak i globalne stwardnienie kłębuszków nerkowych, zwłóknienie śródmiąższu i pogrubienia ścian naczyń krwionośnych. Wraz z postępem choroby dochodzi do zlania się wypustek stopowatych podocytów i nasilenia białkomoczu [20, 21].

Rozpoznanie choroby Fabry'ego u mężczyzn polega na wykazaniu znacznego niedoboru α-galaktozydazy A w osoczu lub w cytoplazmie leukocytów, a u kobiet — na wykryciu mutacji genu GLA.

Przewlekła choroba nerek w 3. i 4. dekadzie życia w przebiegu choroby Fabry'ego charakteryzuje się szybkim przebiegiem i zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego, średnio aż o 12,2 ml/min/rok. W mikroskopie świetlnym widoczne są powiększenie, obrzęk i wakuolizacja podocytów spowodowane odkładaniem globotriaozyloceramidu w lizosomach

W leczeniu choroby Fabry'ego stosuje się postępowanie nefroprotekcyjne (m.in. inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny II i inne leki przeciwnadciśnieniowe oraz enzymatyczną terapię zastępczą α-galaktozydazą. Na rynku są obecne dwa preparaty: agalzydaza α i agalzydaza β. Leki te podaje się dożylnie co 2 tygodnie [22]. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że enzymatyczna terapia zastępcza w chorobie Fabry'ego jest bardzo skuteczna. U dzieci po kilkuletnim stosowaniu leczenia agalzydazą uzyskano całkowite ustąpienie globotriaozyloceramidu (Gb3) z kłębuszków nerkowych w badaniu histopatologicznym bioptatów nerek [23, 24]. Długoterminowe korzystne wyniki stosowania enzymatycznej terapii zastępczej obejmowały również znaczne zmniejszenie postępu włóknienia kłębuszków, zmniejszenie białkomoczu oraz istotne spowolnienie postępu zmniejszania przesączania kłębuszkowego. U chorych otrzymujących enzymatyczną terapię zastępczą spadek GFR wyniósł 1–4 ml/min/rok w porównaniu do spadku GFR o 8–12 ml/min/rok u chorych, u których nie stosowano tego leczenia [24, 25]. Koszt jednej dawki leku zawierającego agalzydazę β wynosi 21 910 USD (ok. 74 494 zł), a miesięczny koszt terapii — 43 820 USD (ok. 148 988 zł). Należy podkreślić, że w większości krajów Unii Europejskiej terapia ta jest finansowana ze środków publicznych. W Polsce jak dotąd nie podjęto decyzji o takim jej finansowaniu.

ZAPALENIE NACZYŃ SPOWODOWANE LEWAMIZOLEM

Lewamizol to środek stosowany od 1966 roku w leczeniu inwazji pasożytniczych u zwierząt (głównie u świń) wywołanych przez nicienie. Ze względu na właściwości immunomodulujące lewamizol był również stosowany u ludzi w leczeniu nefropatii zmian minimalnych, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz w chemioterapii adjuwantowej raka jelita grubego. Został wycofany z użycia przez Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 1999 roku ze względu na zwiększone ryzyko agranulocytozy [26, 27]. Wyniki analizy próbek dostarczonych do laboratoriów sądowych wykazały, że od roku 2005 w Stanach Zjednoczonych i od 2009 w Polsce lewamizol jest dodawany do kokainy. W 2009 roku występowanie lewamizolu stwierdzono w 69% próbek kokainy zarekwirowanych w Stanach Zjednoczonych [28, 29]. Głównym powodem dodawania do niej lewamizolu są bardzo podobne właściwości fizyczne obu substancji, pozwalające zwiększyć masę produktu bez zwiększania kosztów. Lewamizol wykazuje również właściwości nasilające euforię. Ponadto metabolitem lewamizolu jest aminorex — środek pobudzający podobny do amfetaminy.

Wyniki badań z ostatnich lat wskazują, że lewamizol może prowadzić do wystąpienia zapalenia naczyń [30–32]. Zapalenie naczyń spowodowane lewamizolem częściej występuje u kobiet, a mediana wieku chorych wynosi 40–45 lat. Najczęstszymi objawami są: bóle stawowe (83%), objawy ogólne, takie jak: gorączka, nocne poty, utrata masy ciała, bóle mięśniowe (72%), zmiany skórne (61%), choroba nerek (44%) (m.in. gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek) i krwotoki do płuc (11%) [26, 27]. Zmiany w obrębie skóry u chorych na zapalenie naczyń spowodowane lewamizolem to: krwotoczne zmiany plamicze z powodu przemieszczenia erytrocytów przez uszkodzoną ścianę naczyń do otaczających tkanek, bąble pokrzywkowe, rumieniowa wysypka, grudki, guzki oraz pęcherzyki z cechami krwotoczności i ze skłonnością do powierzchownego rozpadu. Krwotoczne zmiany plamicze z martwicą występują głównie na kończynach i uszach, rzadziej tułowiu [33–35]. W bioptatach zmian skórnych ocenianych w mikroskopie świetlnym można zaobserwować leukocytoklastyczne zapalenie naczyń z martwicą włóknikowatą ścian naczyń obejmującą także okołonaczyniową tkankę łączną. Zarówno powierzchowne, jak i głębokie małe naczynia skórne są zajęte przez około- i śródścienny naciek komórkowy złożony z neutrofili i eozynofili oraz fragmentów ich jąder komórkowych. Przy użyciu immunofluorescencji bezpośredniej można wykazać występowanie przeciwciał i składników dopełniacza w ścianach naczyń [33, 36, 37]. U części chorych występują: białkomocz, krwiomocz, rzadziej ostre uszkodzenie nerek [26]. W badaniu histopatologicznym bioptatu nerek można stwierdzić martwicze kłębuszkowe zapalenie nerek z półksiężycami bez występowania depozytów IgG, IgM, IgA i składowych dopełniacza w badaniu immunofluorescencyjnym [37]. W badaniach laboratoryjnych u większości chorych występują przeciwciała pANCA, a u około 50% chorych — również cANCA. To współwystępowanie wymienionych przeciwciał jest charakterystyczne dla zapalenia naczyń spowodowanego lewamizolem [26].

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że enzymatyczna terapia zastępcza w chorobie Fabry'ego jest bardzo skuteczna

Wyniki analizy próbek dostarczonych do laboratoriów sądowych wykazały, że od roku 2005 w Stanach Zjednoczonych i od 2009 w Polsce lewamizol jest dodawany do kokainy. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują, że lewamizol może prowadzić do wystąpienia zapalenia naczyń

W patogenezie zapalenia naczyń wywołanego lewamizolem uczestniczą zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe (NET, *Neutrophil Extracellular Traps*). Neutrofile są komórkami fagocytującymi, które pod wpływem reakcji zapalnej ulegają przemieszczeniu z krwiobiegu do tkanek, gdzie rozpoznają, wiążą i pochłaniają drobnoustroje oraz wydzielają białka niszczące drobnoustroje w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. W wyniku aktywacji neutrofile giną, uwalniając z ziarnistości cytoplazmatycznych białka, a z jądra komórkowego — chromatynę. Z uwolnionych białek i chromatyny w środowisku zewnątrzkomórkowym tworzą się włókna wiążące bakterie. Wytworzona w ten sposób struktura to NET, a proces jej powstania nazwano netozą. Zadaniem NET jest neutralizacja drobnoustrojów, przez uniemożliwienie ich rozprzestrzeniania i zapewnienie lokalnych warunków dla wysokiego stężenia czynników szkodliwych dla bakterii. Netoza, obok apoptozy i nekrozy, stanowi rodzaj śmierci komórkowej neutrofili [38]. Istnieją dowody na to, że NET przyczynia się do stanu zapalnego naczyń w dwojaki sposób: bezpośrednio — przez uszkadzanie komórek śródbłonka i aktywację układu dopełniacza; oraz pośrednio — przez wytwarzanie przeciwciał ANCA. Może to prowadzić do błędnego koła, gdyż przeciwciała ANCA mogą również aktywować neutrofile i pobudzać netozę [39]. Wykazano, że u chorych z zapaleniem naczyń wywołanym stosowaniem lewamizolu związek ten pobudza neutrofile poprzez receptory muskarynowe, co prowadzi do wytworzenia NET, a w jego następstwie — do pobudzenia netozy. Podsumowując: lewamizol daje początek rozwojowi odpowiedzi zapalnej, autoimmunizacji i ostatecznie prowadzi do uszkodzenia naczyń [40].

Leczenie zapalenia naczyń wywołanego lewamizolem obejmuje: zaprzestanie przyjmowania kokainy zanieczyszczonej lewamizolem, leczenie objawowe oraz leczenie immunosupresyjne, podobnie jak w przypadku idiopatycznego zapalenia naczyń z występowaniem przeciwciał ANCA [27].

W patogenezie zapalenia naczyń wywołanego lewamizolem uczestniczą zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe (NET, *Neutrophil Extracellular Traps*). Leczenie zapalenia naczyń wywołanego lewamizolem obejmuje: zaprzestanie przyjmowania kokainy zanieczyszczonej lewamizolem, leczenie objawowe oraz leczenie immunosupresyjne, podobnie jak w przypadku idiopatycznego zapalenia naczyń z występowaniem przeciwciał ANCA

W przebiegu twardziny układowej dochodzi do zaburzenia czynności drobnych naczyń krwionośnych i rozwoju włóknienia, co powoduje wzmożone napięcie i twardnienie skóry oraz uszkodzenie narządów wewnętrznych

CHOROBA NEREK W TWARDZINIE UKŁADOWEJ

Twardzina układowa jest zaliczana do przewlekłych, autoimmunologicznych chorób tkanki łącznej. Dokładna patogeneza tego schorzenia nie została dotychczas poznana. W populacji ogólnej twardzina występuje z częstością 4–12 chorych na 1 mln. Schorzenie dotyczy najczęściej kobiet w wieku między 30. a 50. rokiem życia. Mężczyźni chorują 3–4 razy rzadziej niż kobiety.

W przebiegu twardziny układowej dochodzi do zaburzenia czynności drobnych naczyń krwionośnych i rozwoju włóknienia, co powoduje wzmożone napięcie i twardnienie skóry oraz uszkodzenie narządów wewnętrznych. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się występowanie przeciwciał, między innymi: Scl 70 (przeciw topoizomerazie I), ACA (przeciw centromerom), przeciw polimerazie III RNA oraz przeciwjąderkowych [41]. Do objawów twardziny układowej zalicza się: pogrubienie skóry, zaburzenia czynności przełyku (atonia, osłabienie perystaltyki), objaw Raynauda, włóknienie płuc, zapalenie stawów, choroby układu krążenia (zaburzenia przewodzenia, choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, niewydolność serca, zaburzenia krążenia obwodowego), choroby nerek (niewydolność nerek, białkomocz, nadciśnienie nerkopochodne) oraz niedoczynność tarczycy [42, 43]. Charakterystyczną cechą twardziny układowej jest uogólnione, postępujące stwardnienie skóry, tkanki podskórnej i mięśni. Skóra staje się sucha, wygładzona, błyszcząca, napięta, nie daje się ująć w fałd. Palce dłoni są szponowato zesztywniałe, a twarz przybiera charakterystyczny maskowaty wyraz (ryc. 2) [42].

Choroba nerek występuje u około 50% chorych na twardzinę układową uogólnioną. U większości z nich uszkodzenie nerek w przebiegu twardziny manifestuje się przewlekłą chorobą nerek o łagodnym przebiegu z niewielkim białkomoczem [44]. Jednakże u 2–5% pacjentów rozwija się tak zwany twardzinowy przełom nerkowy. Jest on określany jako nowo rozpoznane nadciśnienie tętnicze o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego i/lub ostre uszkodzenie nerek. Wystąpieniu nadciśnienia tętniczego mogą towarzyszyć: encefalopatia nadciśnieniowa, zastoinowa niewydolność serca i retinopatia. U około 50% chorych występuje mikroangiopatia zakrzepowa z niedokrwistością hemolityczną i trombocytopenią [45, 46]. Czynnikami ryzyka wystąpienia twardzinowego przełomu nerkowego są: płeć męska, wczesny okres choroby (trwanie poniżej 4 lat), masywne zajęcie skóry oraz jej szybko postępujące twardnienie, przykurcze dużych stawów, występowanie przeciwciał przeciwko polimerazie RNA III (u 10–54% chorych), stosowanie glikokortykoidów (szczególnie w dawkach prednizonu większych niż 15 mg/d.) i cyklosporyny A [47].

Przyczyny wystąpienia twardzinowego przełomu nerkowego nie zostały dotąd poznane. Uważa się, że uszkodzenie naczyń z aktywacją komórek śródbłonka i zmniejszoną perfuzją nerkową może uczestniczyć w patogenezie twardzinowego przełomu nerkowego. W tętniczkach międzypłatowych, tętnicach łukowatych oraz bliższych odcinkach tętniczek doprowadzających kłębuszka występują uszkodzenie komórek śródbłonka i zakrzepy. Dominującymi cechami twardzinowego przełomu nerkowego w badaniu histologicznym są: uszkodzenia komórek śródbłonka, proliferacja błony wewnętrznej oraz koncentryczne zwężenie światła naczynia o charakterze „skórki cebuli" w tętniczkach międzypłatowych, tętnicach łukowatych oraz bliższych odcinkach tętniczek doprowadzających kłębuszka [44, 48, 49]. W następstwie uszkodzenia naczyń dochodzi do zmniejszenia przepływu nerkowego i niedokrwienia kłębuszków nerkowych. Prowadzi to do przerostu aparatu przykłębuszkowego z nadmiernym wydzielaniem reniny [50, 51]. Innym czynnikiem patogenetycznym twardzinowego przełomu nerkowego jest autoimmunizacja, która może prowadzić do uszkodzenia śródbłonka. Przemawiać za tym może fakt silnego związku między występowaniem przeciwciał przeciwko polimerazie anty-RNA (RNAP) III a zwiększeniem ryzyka twardzinowego przełomu nerkowego [52].

W leczeniu twardzinowego przełomu nerkowego stosuje się inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę oraz leczenie objawowe — przeciwnadciśnieniowe i nerkozastępcze. Pomimo takiego leczenia śmiertelność w pierwszym roku choroby wynosi 20–35%, a przewlekłej dializoterapii wymaga 40–55% pacjentów [53].

KRIOGLOBULINEMIA

Krioglobuliny to kompleksy immunoglobulin, które wytrącają się w temperaturach mniejszych niż 37°C. Powstają wtórnie do procesów zapalnych, zakaźnych i nowotworowych lub bez uchwytnej przyczyny. Powodują patologiczne zmiany w dwóch podstawowych mechanizmach: zwiększenie lepkości krwi oraz odkładanie kompleksów immunologicznych prowadzące do wiązania składowych układu dopełniacza i rozwoju zapalenia naczyń. Ten typ zapalenia naczyń określa się jako zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią [54, 55]. Proces zapalny obejmuje głównie małe naczynia krwionośne w obrębie skóry, stawów, nerwów obwodowych i nerek [56].

Rycina 2. Wzmożone napięcie skóry szyi, maskowaty wyraz twarzy, zanik czerwieni wargowej oraz promieniste bruzdy dookoła ust u chorej z twardziną układową (zdjęcie udostępnione przez dr hab. n. med. Annę Lis-Święty)

Główną przyczyną wystąpienia zapalenia naczyń związanego z krioglobulinemią jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) — około 80% wszystkich przypadków [57, 58]. Warto zaznaczyć, że tylko niewielki odsetek chorych zakażonych wirusem HCV rozwija zapalenie naczyń (10–15%) [59]. Innymi przyczynami krioglobulinemii są: zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) — 15%; zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) — 17%; choroby limfoproliferacyjne dotyczące limfocytów B; układowe choroby tkanki łącznej — 15–25%; inne zakażenia [60–62].

Częstość występowania krioglobulinemii szacuje się na około 10 przypadków na 1 mln osób. Ten rodzaj zapalenia naczyń stwierdza się najczęściej u chorych w wieku 45–65 lat, 2–3 razy częściej u kobiet [63, 64].

Podział krioglobulinemii opiera się na klasyfikacji według Broueta. Po immunologicznej analizie w zależności od typu występujących krioglobulin krioglobulinemię można przyporządkować do jednego z trzech typów [65]. Typ I jest spowodowany występowaniem monoklonalnych immunoglobulin: najczęściej immunoglobuliny G (IgG) i immunoglobuliny M (IgM), rzadziej immunoglobuliny A. Związany jest z zaburzeniami proliferacyjnymi komórek B i powstaje na przykład w przebiegu

▸▸W leczeniu twardzinowego przełomu nerkowego stosuje się inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę oraz leczenie objawowe — przeciwnadciśnieniowe i nerkozastępcze. Pomimo takiego leczenia śmiertelność w pierwszym roku choroby wynosi 20–35%, a przewlekłej dializoterapii wymaga 40–55% pacjentów◂◂

▸▸Główną przyczyną wystąpienia zapalenia naczyń związanego z krioglobulinemią jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) — około 80% wszystkich przypadków◂◂

Rycina 3. Plamista, purpurowa wysypka na podudziu chorego z zapaleniem naczyń z obecnością krioglobulin (zdjęcie z archiwum autorów artykułu)

Rycina 4. Martwica dystalnych odcinków palców III i IV ręki prawej u chorego z zapaleniem naczyń z obecnością krioglobulin (zdjęcie z archiwum autorów artykułu)

Zmianą patologiczną w typie I krioglobulinemii, widoczną w badaniu histopatologicznym bioptatu skóry, nerwów lub nerek jest zakrzepica bez procesu zapalnego. W mieszanej postaci krioglobulinemii (typ II i III) przeważają zmiany zapalne w obrębie małych i średnich naczyń krwionośnych

makroglobulinemii Waldenströma lub szpiczaka mnogiego. To najrzadsza z krioglobulinemii, stanowiąca 10–15% przypadków [66–68]. Typ II i III są określane jako mieszana krioglobulinemia. W krioglobulinemii typu II występują poliklonalne immunoglobuliny typu IgG oraz monoklonalne immunoglobuliny IgM, wykazujące aktywność względem czynnika reumatoidalnego. Dzieje się tak, ponieważ czynnik reumatoidalny (RF, *reumatoid factor*) jest przeciwciałem związanym z częścią fragmentu krystalizowalnego (Fc, *fragment crystallizable*) IgG. To najczęściej występujący rodzaj krioglobulinemii, w 80–98% przypadków związany z zakażeniem HCV, rzadziej z zakażeniem HBV i HIV [69–71]. W krioglobulinemii typu III stwierdza się poliklonalne IgG i poliklonalne IgM wykazujące aktywność względem czynnika reumatoidalnego. Występują one najczęściej w przebiegu chorób autoimmunologicznych, w tym tocznia rumieniowatego układowego lub zespołu Sjögrena. Krioglobulinemia typu III może być również wtórna do zakażenia wirusem zapalenia wątroby lub chorób limfoproliferacyjnych [72].

Zmianą patologiczną w typie I krioglobulinemii, widoczną w badaniu histopatologicznym bioptatu skóry, nerwów lub nerek jest zakrzepica bez procesu zapalnego. W mieszanej postaci krioglobulinemii (typ II i III) przeważają zmiany zapalne w obrębie małych i średnich naczyń krwionośnych. W badaniu bioptatów skóry i nerwów widoczne są leukocytoklastyczne zapalenie ściany naczynia i jej zniszczenie oraz zmiany demielinizacyjne. W badaniu histopatologicznym bioptatu nerek zazwyczaj stwierdza się błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek oraz złogi podśródbłonkowe immunoglobulin i składowych dopełniacza. Mogą także występować błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i mikroangiografia zakrzepowa [73–75]. Obraz kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany: od łagodnych objawów obejmujących uogólnione uczucie zmęczenia (80–90% chorych), plamistą wysypkę (70–90%) lub ból stawów (40–60%), stanowiących składowe tak zwanej triady Meltzera, do szybko postępujących powikłań zagrażających życiu chorego, takich jak zapalenie kłębuszków nerkowych lub rozległe zapalenie naczyń [76]. Częstość występowania wyżej wymienionej triady objawów w początkowej fazie choroby waha się w granicach 25–80% [72, 77].

Wysypka w postaci purpurowych plamek i grudek występuje u niemal wszystkich pacjentów z objawową krioglobulinemią (ryc. 3). Początkowo pojawia się na kończynach dolnych i stopniowo rozciąga się aż do okolicy brzusznej, rzadziej na klatkę piersiową i kończyny górne. Utrzymuje się 3–10 dni, stopniowo przechodząc w barwę brunatną. U chorych z typem I krioglobulinemii mogą wystąpić ponadto objawy związane ze zwiększoną lepkością krwi, takie jak: akrocyjanoza (30%), martwica skóry (28%), owrzodzenie skóry (27%), *livedo reticularis* (13%) i pokrzywka z zimna (5%) (ryc. 3 i 4) [66]. Bóle stawów są obustronne i symetryczne, nie powodują deformacji ani uszkodzenia stawów. Obejmują głównie stawy śródręczno-paliczkowe, barki, kolana i kostki [78].

Neuropatia obwodowa występuje u większości chorych z mieszaną krioglobulinemią i jest bardziej rozpowszechniona w starszym

wieku. Najczęstszą postacią jest dystalna symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa, chociaż może występować asymetryczna neuropatia obwodowa. Polineuropatia zwykle objawia się bolesnymi parestezjami. Deficyt ruchowy może pojawić się od kilku miesięcy do kilku lat po objawach czuciowych i dotyczy głównie kończyn dolnych. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego zdarza się rzadko (< 10%) i zwykle objawia się w postaci zaburzeń poznawczych, napadów padaczkowych lub udaru [79, 80]. Objawy nerkowe występują u około 20–50% chorych. Choroba może przebiegać z różnym nasileniem objawów: od izolowanego krwiomoczu i białkomoczu do ciężkiego kłębuszkowego zapalenia nerek lub ostrego uszkodzenia nerek [81, 82].

Kryteria diagnostyczne krioglobulinemii zostały opracowane przez panel ekspertów GISC (*Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias*). Pozwalają one na stwierdzenie krioglobulinemii z czułością 89,9% i swoistością 93,5% [83, 84]. Zgodnie z tymi kryteriami krioglobuliny muszą być obecne w wynikach dwóch oddzielnych badań w odstępie 12 tygodni. Powtórzenie testu na obecność krioglobulin należy rozważyć u chorych z ujemnym testem i z obrazem klinicznym silnie wskazującym na zapalenie naczyń z obecnością krioglobulin z uwagi na dużą trudność techniczną wykonania tego testu. Próbki krwi powinny być pobierane, przechowywane i wirowane w temperaturze 37°C. Uzyskaną surowicę schładza się do temperatury 4°C na 72 godziny celem przyśpieszenia krioprecypitacji. Krioglobuliny są następnie identyfikowane za pomocą elektroforezy i immunofiksacji. W mieszanej krioglobulinemi stwierdza się zwykle stężenia krioglobulin w surowicy o wartości 1–5 mg/dL, a w krioglobulinemii typu I — 5–10 mg/dL [83]. U każdego chorego z podejrzeniem zapalenia naczyń związanego z krioglobulinami należy wykluczyć zakażenie HBV, HCV i HIV, choroby autoimmunologiczne oraz nowotwory.

Leczenie układowego zapalenia naczyń związanego z krioglobulinemią jest zróżnicowane w zależności od występującego typu choroby. W typie I krioglobulinemii leczenie jest ukierunkowane na leczenie podstawowej choroby hematologicznej przy użyciu kortykosteroidów, cyklofosfamidu, lenalidomidu i talidomidu, rituksymabu oraz bortezomibu. Schematy leczenia oparte na wymienionych lekach pozwalają na uzyskanie poprawy klinicznej u około 80% chorych [86, 87]. W mieszanej krioglobulinemii typu II i III chorzy są poddawani terapii immunosupresyjnej (kortykosteroidy, cyklofosfamid, rituksymab) i leczeniu choroby podstawowej (leczenie zakażenia wirusami HCV, HBV, HIV). W leczeniu zapalenia naczyń związanego z krioglobulinemią zastosowanie mają także plazmaferezy. Pozwalają one skutecznie usuwać kompleksy immunologiczne, wytrącone białka oraz cząstki wirusowe [88].

Leczenie układowego zapalenia naczyń związanego z krioglobulinemią jest zróżnicowane w zależności od występującego typu choroby. W typie I krioglobulinemii leczenie jest ukierunkowane na leczenie podstawowej choroby hematologicznej przy użyciu kortykosteroidów, cyklofosfamidu, lenalidomidu i talidomidu, rituksymabu oraz bortezomibu. W mieszanej krioglobulinemii typu II i III chorzy są poddawani terapii immunosupresyjnej (kortykosteroidy, cyklofosfamid, rituksymab) i leczeniu choroby podstawowej (leczenie zakażenia wirusami HCV, HBV, HIV)

STRESZCZENIE

W wielu przypadkach choroby dotyczące narządów wewnętrznych, w tym nerek, manifestują się charakterystycznymi zmianami patologicznymi w obrębie skóry. Wybrane choroby nerek, którym towarzyszą takie zmiany, zostały opisane w niniejszej pracy. Przedstawiono w niej patogenezę, przebieg kliniczny i leczenie choroby Fabry'ego, zapalenia naczyń spowodowanego lewamizolem, twardziny układowej oraz krioglobulinemii.

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 3, 151–159

Słowa kluczowe: choroba Fabry'ego, zapalenie naczyń spowodowane lewamizolem, twardzina układowa, krioglobulinemia

Piśmiennictwo

1. Desnick R.J., Brady R., Barranger J. i wsp. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann. Intern. Med. 2003; 138: 338–346.
2. Mehta A., Widmer U. Natural history of Fabry disease. W: Mehta A., Beck M., Sunder-Plassmann G. (red.). Fabry Disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford PharmaGenesis, Oxford 2006.
3. Deegan P.B., Baehner A.F., Barba Romero M.A. i wsp. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. J. Med. Genet. 2006; 43: 347–352.
4. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease. Lancet 2008; 372: 1427–1435.
5. Meikle P.J., Hopwood Claque A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281: 249–254.
6. Rigoldi M., Concolino D., Morrone A. i wsp, Intrafamilial phenotypic variability in four families with Anderson-Fabry disease. Clin. Genet. 2014; 86: 258–263.
7. De Francesco P.N., Mucci J.M., Ceci R. i wsp. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide, Mol. Genet. Metab. 2013; 109: 93–99.

8. Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M. i wsp. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol. Dial. Transplant. 2009; 24: 2102–2111.
9. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M. i wsp. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. Pediatr. Res. 2008; 64: 550–555.
10. Hilz M.J., Stemper B., Kolodny E.H. i wsp. Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. Pain 2000; 84: 361–365.
11. Dutsch M., Marthol H., Stemper B. i wsp. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. J. Clin. Neurophysiol. 2002; 19: 575–586.
12. Cable W.J., Kolodny E.H., Adams R.D. i wsp. Fabry disease: impaired autonomic function. Neurology 1982; 32: 498–502.
13. Keilmann A., Hajioff D., Ramaswami U. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. J. Inherit. Metab. Dis. 2009; 32: 739–744.
14. Orteu C.H., Jansen T., Lidove O. i wsp. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry Outcome Survey. Br. J. Dermatol. 2007; 157: 331–337.
15. Gupta S.N., Ries M., Murray G.J. i wsp. Skin-impedance in Fabry Disease: a prospective, controlled, non-randomized clinical study. BMC Neurol. 2008; 8: 41.
16. Kampmann C., Baehner F., Whybra C. i wsp. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 40: 1668–1674.
17. Senechal M., Germain D.P. Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. Clin. Genet. 2003; 63: 46–52.
18. Tondel C., Bostad L., Hirth A., Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. Am. J. Kidney Dis. 2008; 51: 767–776.
19. Branton M.H., Schiffmann R., Sabnis S.G. i wsp. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore) 2002; 81: 122–138.
20. Fischer E.G., Moore M.J., Lager D.J. Fabry disease: a morphologic study of 11 cases. Mod. Pathol. 2006; 19: 1295–1301.
21. Kanai T., Yamagata T., Ito T. i wsp. Foot process effacement with normal urinalysis in classic Fabry Disease. JIMD Rep. 2011; 1: 39–42.
22. Colpart P., Félix S. Fabry Nephropathy. Arch. Pathol. Lab. Med. 2017; 141: 1127–1131.
23. Tøndel C., Bostad L., Larsen K.K. i wsp. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. J. Am. Soc. Nephrol. 2013; 24: 137–148.
24. Germain D.P., Waldek S., Banikazemi M. i wsp. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. J. Am. Soc. Nephrol. 2007; 18: 1547–1557.
25. Waldek S., Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review — how can we optimize the management of Fabry nephropathy? BMC Nephrol. 2014; 15: 72.
26. McGrath M.M., Isakova T., Rennke H.G. i wsp. Contaminated cocaine and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 6: 2799–2805.
27. Pendergraft W.F., Herlitz L.C., Thornley-Brown D., Rosner M., Niles J.L. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2014; 9: 1996–2005.
28. Chang A., Osterloh J., Thomas J. Levamisole: A dangerous new cocaine adulterant. Clin. Pharmacol. Ther. 2010; 88: 408–411.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Agranulocytosis associated with cocaine use — four states, March 2008–November 2009. MMWR 2009; 58: 1381–1385.
30. Czuchlewski D.R., Brackney M., Ewers C. i wsp. Clinicopathologic features of agranulocytosis in the setting of levamisole-tainted cocaine. Am. J. Clin. Pathol. 2010; 133: 466–472.
31. Buchanan J.A., Vogel J.A., Eberhardt A.M. Levamisole-induced occlusive necrotizing vasculitis of the ears after use of cocaine contaminated with levamisole. J. Med. Toxicol. 2011; 7: 83– 84.
32. Bradford M., Rosenberg B., Moreno J., Dumyati G. Bilateral necrosis of earlobes and cheeks: Another complication of cocaine contaminated with levamisole. Ann. Intern. Med. 2010; 152: 758–759.
33. Liu Y.W., Mutnuri S., Siddiqui S.B. i wsp. Levamisole-adulterated cocaine nephrotoxicity: ultrastructural features. Am. J. Clin. Pathol. 2016; 145: 720–726.
34. Menni S., Pistritto G., Gianotti R. i wsp. Ear lobe bilateral necrosis by levamisole-induced occlusive vasculitis in a pediatric patient. Ped. Derm. 1997; 14: 477–479.
35. Rongioletti F., Ghio L., Ginevri F. i wsp. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. Br. J. Dermatol. 1999; 140: 948–951.
36. Arora N.P. Cutaneous vasculopathy and neutropenia associated with levamisole-adulterated cocaine. Am. J. Med. Sci. 2013; 345: 45–51.
37. Nolan A.L., Jen K.Y. Pathologic manifestations of levamisole-adulterated cocaine exposure. Diagn. Pathol. 2015; 10: 48.
38. Cortjens B., van Woensel J.B., Bem R.A. Neutrophil extracellular traps in respiratory disease: guided anti-microbial traps or toxic webs? Paediatr. Respir. Rev. 2017; 21: 54–61.
39. Söderberg D., Segelmark M. Neutrophil extracellular traps in ANCA-associated vasculitis. Front. Immunol. 2016; 7: 256.
40. Carmona-Rivera C., Purmalek M.M., Moore E. i wsp. A role for muscarinic receptors in neutrophil extracellular trap formation and levamisole-induced autoimmunity. JCI Insight. 2017; 2: e89780.
41. Viswanath V., Phiske M.M., Gopalani V.V. Systemic sclerosis: current concepts in pathogenesis and therapeutic aspects of dermatological manifestations. Indian J. Dermatol. 2013; 58: 255–268.
42. Denton C.P., Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet 2017; 390: 1685–1699.
43. Maurer B., Graf N., Michel B.A. i wsp. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. Ann. Rheum. Dis. 2015; 74: 1124–1131.
44. Woodworth T.G., Suliman Y.A., Furst D.E., Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. Nat. Rev. Nephrol. 2016; 12: 678–691.
45. Bussone G., Berezne A., Pestre V., Guillevin L., Mouthon L. The scleroderma kidney: progress in risk factors, therapy, and prevention. Curr. Rheumatol. Rep. 2011; 13: 37–43.
46. Hoa S., Stern E.P., Denton C.P., Hudson M. Scleroderma Clinical Trials Consortium Scleroderma Renal Crisis Working Group Investigators of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Scleroderma Renal Crisis Working Group. Towards developing criteria for scleroderma renal crisis: A scoping review. Autoimmun. Rev. 2017; 16: 407–415.
47. Steen V.D. Kidney involvement in systemic sclerosis. Presse Med. 2014; 43: e305–314.
48. Mouthon L., Bussone G., Berezne A., Noel L. H., Guillevin L. Scleroderma renal crisis. J. Rheumatol. 2014; 41: 1040–1048.

49. Batal I., Domsic R.T., Medsger T.A., Bastacky S. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. Int. J. Rheumatol. 2010: 543704.
50. Bose N., Chiesa-Vottero A., Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. Semin. Arthritis Rheum. 2015; 44: 687–694.
51. Clements P.J., Lachenbruch P.A., Furst D.E. i wsp. Abnormalities of renal physiology in systemic sclerosis. A prospective study with 10-year follow up. Arthritis Rheum. 1994; 37: 67–74.
52. Sobanski V., Dauchet L., Lefèvre G. i wsp. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 407–417.
53. Ghossein C., Varga J., Fenves A.Z. Recent developments in the classification, evaluation, pathophysiology, and management of scleroderma renal crisis. Curr. Rheumatol. Rep. 2016; 18: 5.
54. Cacoub P., Comarmond C., Domont F., Savey L., Saadoun D. Cryoglobulinemia vasculitis. Am. J. Med. 2015; 128: 950–955.
55. Ghetie D., Mehraban N., Sibley C.H. Cold hard facts of cryoglobulinemia: updates on clinical features and treatment advances. Rheum. Dis. Clin. North Am. 2015; 41: 93–108.
56. Trejo O., Ramos-Casals M., Garcia-Carrasco M. i wsp. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 252–262.
57. Saadoun D., Sellam J., Ghillani-Dalbin P. i wsp. Increased risks of lymphoma and death among patients with nonhepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. Arch. Intern. Med. 2006; 166: 2101–2108.
58. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P. i wsp. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum 1999; 42: 2204–2212.
59. Vassilopoulos D., Calabrese L.H. Hepatitis C virus infection and vasculitis: implications of antiviral and immunosuppressive therapies. Arthritis Rheum. 2002; 46: 585–597.
60. Lunel F., Musset L., Cacoub P. i wsp. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. Gastroenterology 1994; 106: 1291–1300.
61. Garcia-Carrasco M., Ramos-Casals M., Cervera R. i wsp. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. Semin. Arthritis Rheum. 2001; 30: 366–373.
62. Ramos-Casals M., Cervera R., Yague J. i wsp. Cryoglobulinemia in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. Semin. Arthritis Rheum. 1998; 28: 200–205.
63. Gorevic P.D., Kassab H.J., Levo Y. i wsp. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. Am. J. Med. 1980; 69: 287–308.
64. Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins. J. Clin. Pathol. 2002; 55: 4–13.
65. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F., Klein M., Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am. J. Med. 1974; 57: 775–788.
66. Terrier B., Karras A., Kahn J.E. i wsp. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. Medicine (Baltimore) 2013; 92: 61–68.
67. Morra E. Cryoglobulinemia. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2005; 368–372.
68. Vermeersch P., Gijbels K., Knockaert D. i wsp. Establishment of reference values for immunoglobulins in the cryoprecipitate. Clin. Immunol. 2008; 129: 360–364.
69. Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1490–1495.
70. Galli M., Monti G., Invernizzi F. i wsp. Hepatitis B virus-related markers in secondary and in essential mixed cryoglobulinemias: a multicentric study of 596 cases. The Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias (GISC). Ann. Ital. Med. Int. 1992; 7: 209–214.
71. Bonnet F., Pineau J.J., Taupin J.L. i wsp. Prevalence of cryoglobulinemia and serological markers of autoimmunity in human immunodeficiency virus infected individuals: a cross-sectional study of 97 patients. J. Rheumatol. 2003; 30: 2005–2010.
72. Monti G., Galli M., Invernizzi F. i wsp. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. QJM 1995; 88: 115–126.
73. Nemni R., Corbo M., Fazio R. i wsp. Cryoglobulinaemic neuropathy. A clinical, morphological and immunocytochemical study of 8 cases. Brain 1988; 111: 541–552.
74. Beddhu S., Bastacky S., Johnson J.P. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. Medicine (Baltimore) 2002; 81: 398–409.
75. Herzenberg A.M., Telford J.J., De Luca L.G. i wsp. Thrombotic microangiopathy associated with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C. Am. J. Kidney Dis. 1998; 31: 521–526.
76. Meltzer M., Franklin E.C. Cryoglobulinemia — a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. Am. J. Med. 1966; 40: 828–836.
77. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. i wsp. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. Semin. Arthritis Rheum. 2004; 33: 355–374.
78. Weinberger A., Berliner S., Pinkhas J. Articular manifestations of essential cryoglobulinemia. Semin. Arthritis Rheum. 1981; 10: 224–229.
79. Gemignani F., Pavesi G., Fiocchi A. i wsp. Peripheral neuropathy in essential mixed cryoglobulinaemia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1992; 55: 116–120.
80. Casato M., Saadoun D., Marchetti A. i wsp. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. J. Rheumatol. 2005; 32: 484–488.
81. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int. 1998; 54: 650–671.
82. Roccatello D., Fornasieri A., Giachino O. i wsp. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. Am. J. Kidney Dis. 2007; 49: 69–82.
83. De Vita S., Soldano F., Isola M. i wsp. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. Ann. Rheum. Dis. 2011; 70: 1183–1190.
84. Quartuccio L., Isola M., Corazza L. i wsp. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2014; 53: 2209–2213.
85. Vermeersch P., Gijbels K., Marien G. i wsp. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. Clin. Chem. 2008; 54: 39–43.
86. Payet J., Livartowski J., Kavian N. i wsp. Type I cryoglobulinemia in multiple myeloma, a rare entity: analysis of clinical and biological characteristics of seven cases and review of the literature. Leuk. Lymphoma 2013; 54: 767–777.
87. Pandrangi S., Singh A., Wheeler D.E. i wsp. Rituximab treatment for a patient with type I cryoglobulinemic glomerulonephritis. Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008; 4: 393–397.
88. Rockx M.A., Clark W.F. Plasma exchange for treating cryoglobulinemia: a descriptive analysis. Transfus. Apher. Sci. 2010; 42: 247–251.