

Dorota Suszek<sup>1,2</sup>, Diana Mazur<sup>1</sup>, Małgorzata Michalska<sup>1</sup>, Justyna Kwolczak<sup>1</sup><sup>1</sup>Rheumatology Study Club at the Clinic of Rheumatology and Systemic Diseases, Medical University Lublin<sup>2</sup>Clinic of Rheumatology and Systemic Diseases, Medical University Lublin

# Cryoglobulinemia in rheumatic diseases

## ABSTRACT

Cryoglobulinemia is explained as a presence of cryoglobulins in blood. Cryoglobulinemia comes as a symptom of many diseases (infection, hematologic disorders, and autoimmune disorders) or has an idiopathic character. The classification of cryoglobulinemia is based on the immunological analysis of cryoglobulins and the activity of the rheumatoid factor (RF). The presence of cryoglobulins may cause the development of cryoglobulinemic vasculitis (CGV) which manifests with skin changes, arthritis and the dysfunction of internal organs. Diagnosis of cryoglobulinemia refers to the detection of cryoprecipitate

in the sample of the blood serum. In diagnostic of CGV, the concentration of complements and rheumatoid factor must be estimated, too. In the treatment of cryoglobulinemia various groups of medications may be used: corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, chlorambucil and rituximab. The purpose of the treatment is reduce the production of cryoglobulins and the inflammation caused by their presence and the treatment of organs complication, too. If the viral infection is the causative agent of vasculitis, combination therapy will be recommended: antiviral and immunosuppressive therapy.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 3: 141–146

**Key words:** rheumatic diseases; cryoglobulinemia

## INTRODUCTION

Cryoglobulins are defined as monoclonal or polyclonal antibodies precipitating at low temperatures or immune complexes containing these antibodies. Cryoglobulinemia is the presence of cryoglobulins in the blood, which may result in skin lesions, joint pain, kidney damage, neuropathy, or may appear asymptomatic. Cryoglobulinemia may be idiopathic, unrelated to a particular disease unit, or accompanied by other illnesses among which are infections, systemic connective tissue diseases and lymphoproliferative diseases. Clinically significant cryoglobulinemia affects 1 in 100,000 people, especially patients infected with HCV (40–65%) and patients with systemic connective tissue disease (15–25%) [1].

## HISTORY

The phenomenon of cryoprecipitation was first described by Wintrobe and Buella in

1933 in a patient with multiple myeloma and symptoms of hyperthyroidism [2]. The term cryoglobulinemia was first used in 1947 by Lerner and Watson. In 1966, Meltzer and Franklin described a triad of cryoglobulinemia symptoms that included rash, arthralgia, and weakness. In 1974, Brouet and his colleagues presented a classification of cryoglobulinemia [3].

## CLASSIFICATION OF CRYOGLOBULINEMIA

The classification of cryoglobulinemia is usually base on an immune analysis of the cryoglobulin type and evaluation of its affinity towards the rheumatoid factor (Brouet classification).

**Type I** monoclonal cryoglobulinemia is related to the presence of monoclonal immunoglobulins (IgM- more often, IgG, IgA, light chains-less often), which are not active towards the rheumatic factor (RF). It represents 20% of all cryoglobulinemia cases and can occur in the course of myeloma, Waldenström macro-

**Correspondence address:**  
dr n. med. Dorota Suszek  
Clinic of Rheumatology and Systemic Diseases,  
Medical University Lublin  
e-mail: suszekdorota@wp.pl

**Table 1.** Cryoglobulin classification [4]

Type I	Monoclonal cryoglobulins (IgM or IgG, rarely IgA)
Type II	Mixed cryoglobulinemia with monoclonal antibodies (IgMk + IgG)
Type III	Polyclonal, mixed cryoglobulinemia (IgG + IgM)
Type II/III	Polyclonal IgG + oligoclonal IgM

globulinemia, chronic lymphocytic leukemia and lymphomas.

**Type II** — mixed, monoclonal-polyclonal cryoglobulinemia. It is associated with the presence of IgM monoclonal immunoglobulins (rarely IgG or IgA classes) that react with the IgG polyclonal immunoglobulin having monoclonal rheumatoid factor antibody activity. It affects 25% of patients with cryoglobulinemia and occurs in the course of lymphoproliferative, autoimmune and HCV infections.

**Type III** — mixed polyclonal cryoglobulinemia. This is the most common type of cryoglobulinemia (55%) associated with the presence of polyclonal immunoglobulins having polyclonal RF activity. It may be associated with numerous viral infections (HBV, HCV, EBV, CMV) and autoimmune diseases.

This classification does not, however, take into account oligoclonal IgM or biconal cryoglobulins, which are common in type II and type III cryoglobulinemia and may predispose to lymphoproliferative diseases [1]. Table 1 shows the distribution of cryoglobulins.

## ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

Cryoglobulinemia can be caused by:

- chronic B cell stimulation and excessive production of mono-, oligo- or polyclonal immunoglobulins with a tendency to form aggregates and cryoprecipitation,
- impaired clearance of immune complexes, e.g. in the course of liver failure, phagocytosis disorders.

Immune complexes of cryoglobulins accumulate in the wall of blood vessels, damage them by classical complement activation and stimulate leukocyte migration into perivascular tissues. High concentrations of cryoglobulins may also lead to clogging up of blood vessels and tissue ischemia [5].

Table 2 shows the most common causes of secondary cryoglobulinemia.

It is worth mentioning the association between the occurrence of cryoglobulinemia and Hepatitis B or C infection. Among patients

**Table 2.** Clinical status associated with cryoglobulinemia [10]

Infections	Bacterial (Lyme disease, Syphilis, Q fever, Streptococcal nephritis, Subacute bacterial endocarditis)
	Virus (EBV, CMV, HAV, HBV, HCV, HIV)
	Fungal (coccidiomycosis)
	Parasites (malaria, toxoplasmosis, schistosomiasis)
Haematological diseases	Non-Hodgkin's lymphomas
	Hodgkin's lymphoma
	Chronic lymphocytic leukemia
	Multiple myeloma
	Waldenström Macroglobulinemia
	Chronic myeloid leukemia
Thrombotic thrombocytopenic purpura	
Autoimmune diseases	Sjögren's syndrome
	Systemic lupus erythematosus
	Systemic sclerosis
	Nodular arteritis
	Rheumatoid arthritis
	Autoimmune thyroiditis
	Dermatomyositis
	Henoch-Schonlein disease
	Sarcoidosis
	Biliary cirrhosis
Inflammatory bowel disease	

with chronic HBV infections, the incidence of mixed cryoglobulinemia is about 13% [6]. Cryoglobulins are present in nearly half of patients infected with HCV and symptomatic vasculitis develops in less than 5% of the infected. [7]. Factors that increase the risk of cryoglobulinemia among HCV-infected women include female sex, long-term infection and alcohol abuse [8]. In both HBV and HCV-infected patients, antiretroviral therapy reduces the concentration of cryoglobulins [9].

## CLINICAL SYMPTOMS OF CRYOGLOBULINEMIA

Type I cryoglobulinemia manifests primarily as excessive blood viscosity. Type II and III cryoglobulinemia as cryoglobulinemic vasculitis. Meltzer's triad: colic, joint and muscle pain, general fatigue and purpura are symptoms associated with polyclonal cryoglobulinemia.

## CLINICAL MANIFESTATIONS OF CRYOGLOBULINEMIA

### HYPERVISCOSITY SYNDROME

In high concentrations, cryoglobulins may clog up blood vessels and lead to disturbances of vision and neurological symptoms such as pain, dizziness, convulsions or coma [1].

### CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS

Cryoglobulinemic vasculitis (CGV) belongs to the group of small artery vasculitis (according to the 2012 Chapel Hill classification). The inflammatory process starts in the wall of the small or medium blood vessels and is most often manifested by skin lesions, arthritis and internal organ damage. Cryoglobulinemic vasculitis develops in the course of type II and III cryoglobulinemia. Immune complexes that accumulate in blood vessels, induce inflammation, and in some cases even vascular thrombosis. Consequently, it leads to ischemia and necrosis of individual skin areas and internal organs [5].

We distinguish two forms of CGV — idiopathic vasculitis associated with cryoglobulinemia of unknown etiology and secondary vasculitis associated with another disease.

Cryoglobulinemic vasculitis is secondary in most cases. It is most common in patients infected with HCV (80%). Women have a similar prevalence rate as males (male/female ratio –1.3/1), the average age at which the onset of the first symptoms is 6 years, and the time to diagnosis can be up to 10 years. The course of the disease is chronic, usually with periods of exacerbations lasting 1–2 weeks followed by a remission lasting several days to several months [11]. The disease is progressive and can lead to renal failure. The most common cause of death in this group of patients is infection.

### General symptoms

Most patients with CV present with general symptoms i.e. subfebrile states, weakness, weight loss. The classic symptoms of Meltzer's triad are present in 25–30% of patients [5].

### Skin symptoms

Purpura of the lower extremities is the dominating skin symptom (90–95%), infarcts of the fingers, ulcerations of the ankles, and rarely ulcerations of the toes and feet (10–25%). Raynaud's syndrome is also a common symptom as well as urticaria and livedo reticularis

[10, 12]. Bleeding from mucous membranes, retina, conjunctiva and to the joints are less common symptoms. Typical post-inflammatory hyperpigmentation of the skin and exacerbation of skin changes caused by cold also appear. Some patients present with changes visible in capillaroscopy (extended and twisted vessels) [13].

### Symptoms from joints and muscles

Typically, musculoskeletal pain (more than 70% of the patients), mostly carpophalangeal and proximal phalangeal joints, knee joints, ankle joints occur. Arthritis and myositis are rare [1].

### Changes in the kidneys

Signs of kidney damage are present at diagnosis in about 20% of patients. In type II and III cryoglobulinemia, glomerulonephritis may occur most commonly of the membranous-glomerular type. Kidney damage in the CNS is clinically manifested as isolated proteinuria and erythrocyturia but sometimes also as full-blown nephrotic syndrome, nephritic syndrome or acute renal failure [14, 15].

### Symptoms related to the central nervous system

Most often symptoms present in the form of peripheral neuropathy (70–80%) mainly polyneuropathy and rarely mononeuritis multiplex. Symptoms of central nervous system damage are rare and may manifest as cerebral ischemia or spinal cord injury [16]. Clinically, most patients experience sensory neuropathy with painful paresthesias and muscle weakness [10].

### Other symptoms

Other symptoms of HZ include hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy. 4–20% of patients have sicca syndrome. Respiratory tract symptoms i.e. shortness of breath, cough, pleural pains (relatively common in 40–50% of patients), and severe pulmonary vessel inflammation complicated by pulmonary haemorrhage (very rare) may also be present [1, 3].

## DIAGNOSIS OF CRYOGLOBULINEMIA

It is very important to correctly collect the diagnostic material. For this purpose, blood serum is collected into test-tubes heated up to 37°C and then centrifuged at the same temperature. Centrifuged serum is stored at 2–4°C for up to 7 days and is regularly

monitored for presence of cryoprecipitate. In the presence of cryoglobulins, the cryoprecipitate is visible at the bottom of the test-tube. Type I and II cryoglobulins usually appear within 24 hours, type III cryoglobulins can be detected after a few days. Immunoblotting and immunoelectrophoresis are used to determine the cryoglobulin isotype. In healthy subjects, serum cryoglobulins are not present or are very low in serum. In this case cryoprecipitation is not observed at 4°C. Laboratory diagnostics of nephritis should also include the assessment of the complement system and RF concentrations. The low concentration of complement components is often observed in patients with cryoglobulinemia secondary to autoimmune diseases. Both Type II and III cryoglobulinemia are associated with RF, so in patients with high RF checking cryoglobulin levels should always be considered [3, 5].

## **TREATMENT OF CRYOGLOBULINEMIA**

The purpose of cryoglobulinemia treatment is to reduce the production of cryoglobulins and inflammation caused by their presence and to treat organ damage. Asymptomatic cryoglobulinemia does not require treatment. Treatment of secondary cryoglobulinemia should be symptomatic and conducted in combination with immunosuppressive therapy. In patients with HCV infection, pegylated interferon- $\alpha$  is most commonly used in combination with ribavirin. In patients with HBV infection, a significant reduction in vasculitis activity was achieved with entecavir. Antiinflammatory/immunosuppressive drugs used in the treatment of mixed cryoglobulinemia include nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and: glucocorticoids (GKS), cyclophosphamide, azathioprine, chlorambucil, rituximab (RTX). Joint pain, muscle weakness and general fatigue are indications for treatment with NSAIDs [15]. Immunosuppressants are especially recommended for patients with life-threatening and/or organ-damaging forms of mixed cryoglobulinemia. They are especially indicated in patients with rapidly progressing glomerulonephritis or glomerulonephritis with nephrotic syndrome, severe infarcts of the fingers (threatened by amputation), mesenteric vasculitis, rapidly progressing neuropathy, vasculitis of the central nervous system, pulmonary inflammation leading to pulmonary haemorrhage and/or respiratory failure

and heart failure [5]. The drug has proven efficacy in the treatment of mixed cryoglobulinemia is RTX, both in patients with primary mixed cryoglobulinemia and secondary to HCV infection (according to US authors this is the first-line treatment). Patients receiving RTX + antiviral therapy have shown to have faster remission of disease especially remission of glomerulonephritis symptoms, but also neuropathy and skin lesions. These patients also require lower doses of corticoids [17–19]. RTX is not used in patients with cryoglobulinemia in HIV infection (who are not under antiretroviral therapy or if therapy has not successful) and in patients with an HBV infection with chronic hepatitis. Cyclophosphamide in patients infected with HCV or HBV increases the risk of viral replication and should only be used in exceptional situations, especially when RTX is unavailable, ineffective, or poorly tolerated. Immunosuppressive therapy should be used simultaneously with antiviral treatment or precede it. Patients with severe active glomerulonephritis that require immunosuppressive therapy, antiviral treatment should be postponed for 1–4 months [9]. Plasmapheresis may be performed in patients with severe, life-threatening cryoglobulinemia, or with hyperviscosity syndrome most often in combination with high doses of glucocorticoids and cytotoxic drugs. It should be borne in mind that cryoglobulin concentrations do not correlate with the severity of the disease as well as response to therapy [20].

## **CRYOGLOBULINEMIA IN SELECTED CONNECTIVE TISSUE DISEASES**

There is very little information on cryoglobulinemia in connective tissue disease in literature. Most studies were performed on patients with systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome.

### **SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

Garcia-Carrasco et al. have demonstrated that cryoglobulins were present in 25% of systemic lupus erythematosus (SLE) patients. Their presence was associated with the presence of cutaneous symptoms, vasculitis, hypocomplementemia and positive RF. In most of these patients, the presence of HCV infection was detected [21]. Howard et al. showed an association between the presence of cryoglobulins, RF and the risk of renal seizure. Patients with present negative RF and cryoglo-

bulins had a greater risk of renal failure in SLE [22]. Karimifar et al. showed that cryoglobulins were present in 48.8% of patients with SLE. Their presence positively correlated with anti-dsDNA and CH50, but did not depend on the overall activity of the disease evaluated on the SLEDAI scale [23].

## SJÖGREN'S SYNDROME

Ramos-Casals et al. studied 115 patients with primary Sjögren syndrome. Their study showed that cryoglobulins were present in 16% of patients. Most of them were IgM kappa monoclonal and polyclonal IgG antibodies [24]. Vasilev et al. performed a study on 248 patients and found cryoglobulins in 20.2% of patients. 40% of them presented with mixed cryogenic IgM and IgA cryoglobulinemia. Half of the patients

with cryoglobulinemia developed lymphoma on average after 10 years of illness [25].

## RHEUMATOID ARTHRITIS

Erhardt et al. showed that cryoglobulins occur in 43.9% of rheumatoid arthritis patients and their presence worsens the course of the disease [26].

## SYSTEMIC SCLEROSIS (SSC)

According to data from literature, cryoglobulins are present in 0.3–2% of patients suffering from Systemic sclerosis (SSC). Giuglioli et al. examined 246 patients with SSC and found cryoglobulins in 7 (2.8%) patients: traces of cryoglobulins were detected in only two patients, the remaining 5 patients had type II cryoglobulinemia and HCV infection [27].

- Stanford L.P., Peter H.S.: Overview of cryoglobulins and cryoglobulinemia. [www.uptodate.com/contents/overview-of-cryoglobulins-and-cryoglobulinemia](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-cryoglobulins-and-cryoglobulinemia).
- Wintrobe MM, Buell MV. yperproteinemia Associated with Multiple Myeloma with Report of a Case in Which an Extra Ordinary Hyperproteinemia was Associated with Thrombosis of the Retinal Veins and Symptoms Suggesting Raynaud's Disease. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1993; 52: 156.
- Majdan M. Krioglobulinemia w chorobach reumatycznych. *Reumatologia* 2007; 45. ; 6: 391–396.
- Lauletta G, Russi S, Conteduca V, et al. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 502156, doi: [10.1155/2012/502156](https://doi.org/10.1155/2012/502156), indexed in Pubmed: [22844322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22844322/).
- Naumnik B, Perkowska-Ptasińska A. Krioglobulinemia samoistna mieszana. *Nefrol Dial Pol.* 2016; 20: 109–114.
- Christodoulou DK, Dalekos GN, Merkouropoulos MH, et al. Cryoglobulinemia due to chronic viral hepatitis infections is not a major problem in clinical practice. *Eur J Intern Med.* 2001; 12(5): 435–441, indexed in Pubmed: [11557330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11557330/).
- Cacoub P, Musset L, Hausfater P, et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med.* 1994; 96(2): 124–132, indexed in Pubmed: [7509124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7509124/).
- Cacoub P, Sene D, Saadoun D. Cryoglobulinemia. *Rev. Med Interne.* 2008; 29(3): 200–208.
- Fervenza F.C, Leise M.D., Roccatello D., Kyle R.A. Treatment of the mixed cryoglobulinemia syndrome. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-the-mixed-cryoglobulinemia-syndrome>.
- Tedeschi A, Baratè C, Minola E, et al. Cryoglobulinemia. *Blood Rev.* 2007; 21(4): 183–200, doi: [10.1016/j.blre.2006.12.002](https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.12.002), indexed in Pubmed: [17289231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17289231/).
- Szczeklik A, Sznajd J. Zapalenia małych naczyń związane z kompleksami immunologicznymi. . In: Szczeklik A, Sznajd J. ed. *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 1965: 66.
- Braun GS, Horster S, Wagner KS, et al. Cryoglobulinemic vasculitis: classification and clinical and therapeutic aspects. *Postgrad Med J.* 2007; 83(976): 87–94, doi: [10.1136/pgmj.2006.046078](https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.046078), indexed in Pubmed: [17308210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17308210/).
- Rossi D, Mansouri M, Baldovino S, et al. Nail fold videocapillaroscopy in mixed cryoglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(9): 2245–2249, doi: [10.1093/ndt/gfh347](https://doi.org/10.1093/ndt/gfh347), indexed in Pubmed: [15238627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15238627/).
- Migliorini P, Pratesi F, Moscato S, et al. Mechanisms of renal damage in mixed cryoglobulinaemia nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 Suppl 6: 58–59, indexed in Pubmed: [11568244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11568244/).
- Tritsch A.M. Cryoglobulin. <http://emedicine.medscape.com/article/329255-overview#a6>.
- Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80(4): 252–262, indexed in Pubmed: [11470986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11470986/).
- De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(3): 843–853, doi: [10.1002/art.34331](https://doi.org/10.1002/art.34331), indexed in Pubmed: [22147661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22147661/).
- Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, 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(1): 48–55, doi: [10.1016/j.autrev.2011.07.005](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.07.005), indexed in Pubmed: [21821153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21821153/).
- Muchtart E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood.* 2017; 129(3): 289–298, doi: [10.1182/blood-2016-09-719773](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-719773), indexed in Pubmed: [27799164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799164/).
- Mahr A, Chaigne-Delalande S, De Menthon M. Therapeutic plasma exchange in systemic vasculitis: an update on indications and results. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(3): 261–266, doi: [10.1097/BOR.0b013e3283526509](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283526509), indexed in Pubmed: [22456283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22456283/).
- García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2001; 30(5): 366–373, indexed in Pubmed: [11303309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11303309/).

## References

22. Howard TW, Iannini MJ, Burge JJ, et al. Rheumatoid factor, cryoglobulinemia, anti-DNA, and renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1991; 18(6): 826–830, indexed in Pubmed: [1895264](#).
23. Karimifar M, Pourajam S, Tahmasebi A, et al. Serum cryoglobulins and disease activity in systematic lupus erythematosus. *J Res Med Sci.* 2013; 18(3): 234–238, indexed in Pubmed: [23930122](#).
24. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1998; 28(3): 200–205, indexed in Pubmed: [9872481](#).
25. Vasil'ev VI, Probatova NA, Varlamova Elu, et al. [Prognostic implications of mixed monoclonal cryoglobulinemia in Sjögren's disease]. *Ter Arkh.* 2004; 76(8): 61–68, indexed in Pubmed: [15471400](#).
26. Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJ, et al. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48(1): 7–13, indexed in Pubmed: [2923507](#).
27. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, et al. Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: our experience with overlapping syndrome of scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(11): 1058–1063, doi: [10.1016/j.autrev.2013.06.013](#), indexed in Pubmed: [23806565](#).





VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Dorota Suszek<sup>1,2</sup>, Diana Mazur<sup>1</sup>, Małgorzata Michalska<sup>1</sup>, Justyna Kwołczak<sup>1</sup><sup>1</sup>Koło Reumatologiczne przy Katedrze i Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny, Lublin<sup>2</sup>Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

## Krioglobulinemia w chorobach reumatycznych

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Doroty Suszek i wsp. Cryoglobulinemia in rheumatic diseases. Forum Reumatol. 2017 tom 3, nr 3: 141–146.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo znajduje się na stronach 145–146.

### STRESZCZENIE

Krioglobulinemia to obecność we krwi krioglobulin. Krioglobulinemia może towarzyszyć wielu chorobom (zakażenia, choroby hematologiczne, choroby autoimmunologiczne) lub mieć charakter idiopatyczny. Podział krioglobulinemii opiera się na immunologicznej analizie rodzaju krioglobulin i ocenie aktywności czynnika reumatoidalnego (RF). Obecność krioglobulin może powodować rozwój krioglobulinowego zapalenia naczyń (CGV), które manifestuje się zajęciem skóry, stawów oraz uszkodzeniem narządów wewnętrznych. Diagno-

styka krioglobulinemii opiera się na wykryciu krioprecypitatu w odpowiednio pobranej surowicy krwi. W diagnostyce CGV należy także ocenić stężenie składowych dopełniacza oraz RF. W leczeniu krioglobulinemii wykorzystuje się różne grupy leków: glukokortykosteroidy, cyklofosfamid, aztioprynę, chlorambucyl i rytuksymab. Celem leczenia jest ograniczenie produkcji krioglobulin i zapalenia wywołanego ich obecnością oraz leczenie powikłań narządowych. Jeśli czynnikiem wywołującym CGV jest infekcja wirusowa, zaleca się leczenie skojarzone: przeciwwirusowe i immunosupresyjne.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 3: 147–151

**Słowa kluczowe:** choroby reumatyczne; krioglobulinemia

### WSTĘP

Krioglobuliny to przeciwciała monoklonalne lub poliklonalne precypitujące w niskich temperaturach lub kompleksy immunologiczne zawierające te przeciwciała. Krioglobulinemia to obecność we krwi krioglobulin, która może objawiać się zmianami skórnymi, bólem stawów, uszkodzeniem nerek, neuropatią lub może przebiegać bezobjawowo. Krioglobulinemia może mieć charakter idiopatyczny, niezwiązany z określoną jednostką chorobową lub towarzyszyć innym chorobom, między innymi infekcjom, układowym chorobom tkanki łącznej oraz chorobom limfoproliferacyjnym. Znacząca klinicznie krioglobulinemia dotyczy 1/100 000 osób, szczególnie często występuje u chorych z infekcją HCV (40–65%) i u chorych na układowe choroby tkanki łącznej (15–25%) [1].

### HISTORIA

Zjawisko krioprecypitacji zostało opisane w 1933 roku przez Wintrobe i Buella u chorego ze szpiczakiem mnogim i objawami zespołu nadlepkoci [2]. Termin krioglobulinemia po raz pierwszy został użyty w 1947 roku przez Lerner i Watsona. W 1966 roku Meltzer i Franklin opisali triadę objawów związanych z krioglobulinemią, do których zaliczyli wysypkę, bóle stawów oraz osłabienie. W 1974 roku Brouet i wsp. dokonali klasyfikacji krioglobulinemii [3].

### KLASYFIKACJA KRIOGLOBULINEMII

Najczęściej podział krioglobulinemii oparty jest na immunologicznej analizie rodzaju krioglobulin oraz oceny aktywności względem czynnika reumatoidalnego (klasyfikacja Broueta).

**Adres do korespondencji:**  
dr n. med. Dorota Suszek  
Klinika Reumatologii  
i Układowych Chorób Tkanki Łącznej,  
Uniwersytet Medyczny, Lublin  
e-mail: suszekdorota@wp.pl

**Tabela 1.** Podział krioglobulin [4]

Typ I	Monoklonalne krioglobuliny (IgM lub IgG, rzadko IgA)
Typ II	Mieszana krioglobulinemia z obecnością monoklonalnych składowych (IgMk + IgG)
Typ III	Poliklonalna, mieszana krioglobulinemia (IgG + IgM)
Typ II/III	Poliklonalne IgG + oligoklonalne IgM

**Typ I** — krioglobulinemia monoklonalna, związana z obecnością immunoglobulin monoklonalnych (klasy IgM, rzadziej IgG, IgA, łańcuchów lekkich), które nie wykazują aktywności czynnika reumatoidalnego (RF, *rheumatoid factor*). Stanowi 20% wszystkich przypadków krioglobulinemii i może występować w przebiegu szpiczaka plazmocytozy, makroglobulinemii Waldenströma, przewlekłej białaczki limfocytowej i chłoniaków.

**Typ II** — krioglobulinemia mieszana, monoklonalno-poliklonalna. Wiąże się z obecnością immunoglobulin monoklonalnych klasy IgM (rzadziej klasy IgG lub IgA) reagujących z poliklonalną immunoglobuliną klasy IgG, wykazującą aktywność monoklonalnego RF. Dotyczy 25% chorych z krioglobulinemią i występuje w przebiegu chorób limfoproliferacyjnych, autoimmunologicznych oraz infekcji HCV.

**Typ III** — krioglobulinemia mieszana, poliklonalna. Jest to najczęściej występujący typ krioglobulinemii (55%) związany z obecnością immunoglobulin poliklonalnych wykazujących aktywność poliklonalnego RF. Może towarzyszyć licznym zakażeniom wirusowym (HBV, HCV, EBV, CMV) oraz chorobom autoimmunologicznym.

Ten podział krioglobulinemii nie uwzględnia jednak oligoklonalnych IgM czy biklonalnych krioglobulin, często występujących w II i III typie krioglobulinemii, których obecność może predysponować do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych [1]. W tabeli 1 przedstawiono podział krioglobulin.

## ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Krioglobulinemia może wynikać z:

- przewlekłej stymulacji limfocytów B i nadmiernej produkcji mono-, oligo- lub poliklonalnych immunoglobulin, z tendencją do tworzenia agregatów i krioprecypitacji;
- upośledzenia klirensu powstałych kompleksów immunologicznych, na przykład w przebiegu niewydolności wątroby, zaburzeniach fagocytozy.

Kompleksy immunologiczne złożone z krioglobulin odkładają się w ścianie na-

**Tabela 2.** Stany kliniczne związane z krioglobulinemią [10]

Zakażenia	Bakteryjne (borelioza, kiła, gorączka Q, popaciorkowcowe zapalenie nerek, podostre bakteryjne zapalenie wsierdza)
	Wirusowe (EBV, CMV, HAV, HBV, HCV, HIV)
	Grzybicze (kokcidiomykoza)
	Pasożytnicze (malaria, toksoplazmoza, schistosomatoza)
Choroby hematologiczne	Chłoniaki niezłośliwe
	Chłoniak Hodgkina
	Przewlekła białaczka limfocytowa
	Szpiczak mnogiej
	Makroglobulinemia Waldenströma
	Przewlekła białaczka szpikowa Zakrzepowa plamica małopłytkowa
Choroby autoimmunologiczne	Zespół Sjögrena
	Toczeń rumieniowaty układowy
	Twardzina układowa
	Guzkowe zapalenie tętnic
	Reumatoidalne zapalenie stawów
	Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy
	Zapalenie skórno-mięśniowe
	Plamica Henocha-Schönleina
	Sarkoidoza
	Marskość żółciowa wątroby
Nieswoiste zapalenia jelit	

czyń krwionośnych, uszkadzają je na drodze klasycznej aktywacji dopełniacza, stymulują migrację leukocytów do tkanek okołonaczyniowych. Duże stężenie krioglobulin może prowadzić również do okluzji światła naczyń i niedokrwienia tkanek [5].

W tabeli 2 przedstawiono najczęstsze przyczyny wtórnej krioglobulinemii.

Na szczególną uwagę zasługuje związek między występowaniem krioglobulinemii a zakażeniem wirusami zapalenia wątroby typu B lub C. Wśród przewlekłe zakażonych HBV częstość występowania mieszanej krioglobulinemii wynosi około 13% [6]. Blisko połowa chorych zakażonych HCV ma obecne krioglobuliny, objawowe zapalenie naczyń rozwija się u mniej niż 5% zakażonych [7]. Do czynników zwiększających ryzyko krioglobulinemii wśród zakażonych HCV należą: płeć żeńska, długi



okres zakażenia oraz nadużywanie alkoholu [8]. Zarówno u pacjentów zakażonych HBV, jak i HCV leczenie antywirusowe zmniejsza stężenie krioglobulin [9].

## OBRAZ KLINICZNY KRIOGLOBULINEMII

Krioglobulinemia typu I manifestuje się głównie jako zespół nadmiernej lepkości krwi, a krioglobulinemia mieszana typu II i III — jako krioglobulinemiczne zapalenie naczyń. Triada Mettzera opisuje objawy towarzyszące krioglobulinemii poliklonalnej i obejmuje: płamicę, bóle stawów i mięśni, ogólne zmęczenie.

## OBJAWY KLINICZNE KRIOGLOBULINEMII

### ZESPÓŁ NADMIERNEJ LEPKOŚCI

Wysokie stężenia krioglobulin mogą zamykać światło naczyń krwionośnych i prowadzić do zaburzeń widzenia i objawów neurologicznych, takich jak bóle, zawroty głowy, drgawki czy śpiączka [1].

### KRIOGLOBULINEMICZNE ZAPALENIE NACZYŃ

Krioglobulinemiczne zapalenie naczyń (CGV, *cryoglobulinemic vasculitis*) należy do grupy zapaleń małych naczyń (wg klasyfikacji z Chapell Hill z 2012 roku), w których proces zapalny rozpoczyna się w ścianie małych lub średnich naczyń krwionośnych i manifestuje się najczęściej zmianami skórnymi, zajęciem stawów i uszkodzeniem narządów wewnętrznych. Krioglobulinemiczne zapalenie naczyń rozwija się w przebiegu krioglobulinemii typu II i III. Kompleksy immunologiczne odkładają się w naczyniach krwionośnych, indukują proces zapalny, a w niektórych przypadkach zakrzepicę naczyń. W konsekwencji prowadzi to do niedokrwienia i martwicy poszczególnych obszarów skóry, narządów wewnętrznych [5].

Wyróżnia się dwie postaci CGV — samoistne (idiopatyczne) zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią o nieznanym etiologii oraz zapalenie naczyń wtórne, towarzyszące innej chorobie.

Krioglobulinemiczne zapalenie naczyń w większości przypadków ma charakter wtórny. Najczęściej występuje u pacjentów zakażonych wirusem HCV (80% chorych). Kobiety chorują z podobną częstością jak mężczyźni (stosunek kobiet/mężczyzn –1,3/1), średni wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby to szоста dekada życia, a czas do ustalenia rozpoznania może wynosić nawet 10 lat. Przebieg choroby jest przewlekły, najczęściej z okresami

zaostrzeń trwającymi 1–2 tygodnie, po których następuje remisja trwająca od kilku dni do kilku miesięcy [11]. Choroba ma charakter postępujący, może prowadzić do niewydolności nerek. Najczęstszą przyczyną zgonu w tej grupie chorych są zakażenia.

### Objawy ogólne

U większości chorych z CGV występują objawy ogólne, czyli stany podgorączkowe, osłabienie, utrata masy ciała. Klasyczne objawy triady Mettzera są obecne u 25–30% chorych [5].

### Objawy skórne

Spośród objawów skórnych dominuje macalna płamica kończyn dolnych (90–95%), zawały palców, owrzodzenia w okolicy stawów skokowych, rzadziej palców stóp lub dłoni (10–25%). Bardzo często występuje objaw Raynauda, niekiedy pokrzywka, siność siatkowata (*livedo reticularis*) [10, 12]. Rzadziej obserwowanymi objawami są krwawienia z błon śluzowych, do siatkówki oka i dostawowe. Typowa jest pozapalna hiperpigmentacja skóry oraz zaostrzenie zmian skórnych pod wpływem zimna. U niektórych pacjentów obserwowano zmiany w kapilaroskopii (obecne naczynia poszerzone i o krętym przebiegu) [13].

### Objawy stawowo-mięśniowe

Typowe są bóle mięśniowo-stawowe (ponad 70% chorych), najczęściej stawów śródrečno-palczkowych, międzypalczkowych bliższych, kolanowych, skokowych. Rzadko występuje zapalenie stawów i mięśni [1].

### Zmiany w nerkach

Cechy uszkodzenia nerek są obecne przy rozpoznaniu u około 20% chorych. W przebiegu krioglobulinemii typu II i III może dojść do kłębuszkowego zapalenia nerek, najczęściej o typie błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek. Uszkodzenie nerek w CGV klinicznie manifestuje się izolowanym białkomoczem lub krwinkomoczem, niekiedy pełnoobjawowym zespołem nerczycowym, zespołem nefrytycznym lub ostrą niewydolnością nerek [14, 15].

### Zajęcie układu nerwowego

Najczęściej przebiega pod postacią neuropatii obwodowej (70–80%), głównie polineuropatii, rzadziej *mononeuritis multiplex*. Objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego występują rzadko i mogą ma-

nifestować się niedokrwieniem mózgu lub uszkodzeniem rdzenia kręgowego [16]. Klinicznie u większości pacjentów stwierdza się neuropatię czuciową z bolesnymi parestezjami oraz osłabieniem siły mięśni [10].

### Inne objawy

Do innych objawów CGV należą: hepatomegalia, splenomegalia, limfadenopatia. U 4–20% chorych występują objawy zespołu suchości. Objawy ze strony układu oddechowego, takie jak duszność, kaszel, bóle płucnowe występują stosunkowo często (40–50%), a ciężkie zapalenie naczyń płucnych powikłane krwotokiem do pęcherzyków płucnych występuje bardzo rzadko [1, 3].

## DIAGNOSTYKA KRIOGLOBULINEMII

W diagnostyce krioglobulinemii bardzo ważne jest odpowiednie pobranie materiału do badania. W tym celu surowicę krwi pobiera się do probówek ogrzanych do 37°C, następnie odwirowuje się je w tej samej temperaturze. Odwirowaną surowicę przechowuje się w temperaturze 2–4°C do 7 dni i regularnie obserwuje w celu wykrycia krioprecypitatu. W przypadku obecności krioglobulin, krioprecypitat jest widoczny na dnie probówki. Krioglobuliny typu I oraz II zazwyczaj pojawiają się w ciągu 24 godzin, krioglobuliny typu III mogą być wykryte dopiero po kilku dniach. Do określania izotypu krioglobulin wykorzystuje się metodę immunoblottingu i immunoelektroforezę. U osób zdrowych nie stwierdza się obecności krioglobulin w surowicy krwi lub występują one w bardzo niskim stężeniu. W tym przypadku nie stwierdza się krioprecypitacji w temperaturze 4°C. Diagnostyka laboratoryjna CGV powinna obejmować również ocenę stężenia składowych dopełniacza oraz RF. Niskie stężenie składowych dopełniacza jest często obserwowane u chorych z krioglobulinemią wtórną do chorób autoimmunologicznych. Zarówno typ II i III krioglobulinemii wiąże się z obecnością RF, dlatego u chorych z wysokim RF należy zawsze rozważyć oznaczenie krioglobulin [3, 5].

## LECZENIE KRIOGLOBULINEMII

Celem leczenia krioglobulinemii jest zmniejszenie produkcji krioglobulin i zapalenia wywołanego ich obecnością oraz leczenie powikłań narządowych. Bezobjawowa krioglobulinemia nie wymaga leczenia. Leczenie wtór-

nych przypadków krioglobulinemii powinno być przyczynowe i prowadzone w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym. U chorych z infekcją HCV najczęściej stosuje się pegylowany interferon- $\alpha$  w połączeniu z rybawiryną. U chorych z infekcją HBV znaczne zmniejszenie aktywności zapalenia naczyń uzyskano po zastosowaniu entekawiru. Do leków przeciwzapalnych/immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu krioglobulinemii mieszanej należą niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz: glukokortykoidy (GKS), cyklofosfamid, azatiopryna, chlorambucyl, rytuksymab. Wskazaniem do zastosowania NLPZ są bóle stawów, mięśni, ogólne zmęczenie [15]. Leki immunosupresyjne szczególnie zaleca się w grupie chorych z zagrażającą życiu i/lub uszkodzeniu narządów postacią krioglobulinemii mieszanej. Szczególnie wskazane są u chorych z szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek lub kłębuszkowym zapaleniem nerek z zespołem nerczycowym, ciężkim niedokrwieniem palców grożącym amputacją, zapaleniem naczyń krezkowych, szybko postępującą neuropatią, zapaleniem naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapaleniem naczyń płucnych, które prowadzi do krwotoków płucnych i/lub niewydolności oddechowej, niewydolnością serca [5]. Lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu krioglobulinemii mieszanej jest rytuksymab, zarówno w grupie chorych z pierwotną krioglobulinemią mieszaną, jak i wtórną do infekcji HCV (wg autorów amerykańskich jest to lek pierwszego wyboru). Wykazano, że chorzy otrzymujący skojarzoną terapię rytuksymab + leczenie przeciwwirusowe szybciej osiągnęli remisję choroby, szczególnie w zakresie objawów kłębuszkowego zapalenia nerek, neuropatii i zmian skórnych oraz wymagali mniejszych dawek GKS [17–19]. Rytuksymabu nie stosuje się u chorych z krioglobulinemią w przebiegu infekcji HIV (bez terapii retrowirusowej lub przy braku jej skuteczności) i HBV z przewlekłym zapaleniem wątroby. Cyklofosfamid u chorych zakażonych HCV, HBV zwiększa ryzyko replikacji wirusa i powinien być stosowany tylko w wyjątkowych sytuacjach, szczególnie gdy rytuksymab jest niedostępny, nieskuteczny lub źle tolerowany. Leczenie immunosupresyjne powinno być w każdym przypadku stosowane jednocześnie z leczeniem przeciwwirusowym lub je wyprzedzać. U chorych z ciężkim, aktywnym CGV wymagającym leczenia immunosupresyjnego leczenie przeciwwirusowe należy odroczyć o 1–4 miesiące [9]. U chorych z ciężką, zagra-

żającą życiu krioglobulinemią mieszaną lub w zespole nadlepkości można przeprowadzić zabiegi plazmaferezy, najczęściej w skojarzeniu z wysokimi dawkami GKS i leków cytotoksycznych. Należy pamiętać, że stężenie krioglobulin nie koreluje z ciężkością choroby, jak również z odpowiedzią na terapię [20].

### **KRIOGLOBULINEMIA W WYBRANYCH CHOROBYCH UKŁADOWYCH TKANKI ŁĄCZNEJ**

W dostępnym piśmiennictwie jest niewiele informacji na temat krioglobulinemii w chorobach układowych tkanki łącznej. Najwięcej badań przeprowadzono u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) i zespół Sjogrena (ZS).

#### **TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY**

Garcia-Carrasco i wsp. wykazali obecność krioglobulin u 25% chorych na TRU. Ich obecność wiązała się z obecnością objawów skórnych, zapaleniem naczyń, hypokomplementem i dodatnim RF. U większości tych chorych wykryto infekcję HCV [21]. Howard i wsp. wykazali związek pomiędzy obecnością krioglobulin, RF a ryzykiem zajęcia nerek. Chorzy z ujemnym RF i obecnymi krioglobulinami mieli większe ryzyko uszkodzenia nerek w przebiegu TRU [22]. Badacze Karimifar i wsp. stwierdzili krioglobuliny u 48,8% chorych na TRU. Ich obecność dodatnio korelowała z anty-dsDNA i CH50, jednak nie zale-

żała od ogólnej aktywności choroby ocenianej w skali SLEDAI [23].

#### **ZESPÓŁ SJÖGRENA**

Ramos-Casals i wsp. przebadali grupę 115 chorych z pierwotnym ZS i obecność krioglobulin stwierdzili u 16% chorych. U większości z nich były to IgM kappa monoklonalne i IgG poliklonalne [24]. Vasilev i wsp. przebadali grupę 248 chorych i stwierdzili krioglobuliny u 20,2% chorych. Mieszaną krioglobulinemią IgM i IgA o aktywności RF miało 40% z nich. U połowy pacjentów z krioglobulinemią doszło do rozwoju chłoniaka średnio po 10 latach trwania choroby [25].

#### **REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW**

Erhardt i wsp. wykazali, że krioglobuliny występują u 43,9% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i ich obecność pogarsza przebieg choroby [26].

#### **TWARDZINA UKŁADOWA**

Według danych z literatury u chorych na twardzinę układową krioglobuliny występują u 0,3–2% chorych. Giuggioli i wsp. przebadali grupę 246 chorych na twardzinę układową i stwierdzili obecność krioglobulin u 7 (2,8%) pacjentów: u 2 chorych stwierdzono tylko śladową ilość krioglobulin, pozostałych 5 chorych miało krioglobulinemię mieszaną typu II i towarzyszącą infekcję HCV [27].