

Afereza pri krioglobulinemiji

Boštjan Kersnič
KO za nefrologijo
Dializni center UKC Ljubljana

Krioglobulini (SSKJ)

- **krio...** ali **krío...** prvi del zloženka (i) *nanašajoč se na zelo nizko temperaturo*: kriogenika, kriometer; kriokirurgija
- **globulín** -a samostalnik moškega spola (i) biologija, kemija *enostavna, v vodi netopna beljakovina, sestavina krvi, jajc, žita*: albumini in globulini; raztapljanje globulinov v solnih raztopinah ■ medicina gama globulin *ki odstranjuje iz krvi organizmu tuje beljakovine*

Krioglobulinemija

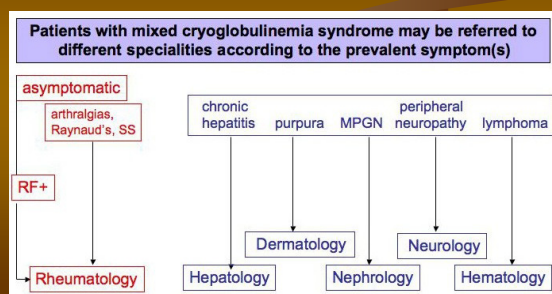
- Krioglobulinemija pomeni serumsko prisotnost protiteles, ki se povratno obarjajo v hladnem (4 °C) in se pri visokih temperaturah (37 °C) znova raztope.
- Glede na razredno specifičnost, njihovo imunokemično sestavo teh protiteles in njihovo povezanost z različnimi boleznimi ločimo tri tipe krioglobulinov .

Razvrstitev krioglobulinemij

tip	sestava	etiologija	klinična slika
MONOKLONSKA KRIOGLOBULINEMIJA (tip I, 25 %)	monoklonski imunoglobulini (običajno IgM ali IgG)	<ul style="list-style-type: none"> mieloproliferativne bolezni Waldenströмова makroglobulinemija 	<ul style="list-style-type: none"> znaki povečane viskoznosti, vaskulitis je redek
MEŠANA KRIOGLOBULINEMIJA (tip II, 25 %)	mešani poliklonski (IgG) z monoklonsko komponento (običajno IgM reumatoidni faktor)	<ul style="list-style-type: none"> okužbe bakterijske: endokarditis viruse: hepatitis B in C, citomegalovirus spirohete: borelijoza, sifilis glivi: kokcidiozoza paraziti: malarija 	<ul style="list-style-type: none"> znaki vaskulitisa so pogostejši kakor znaki povečane viskoznosti
MEŠANA KRIOGLOBULINEMIJA (tip III, 50 %)	mešani poliklonski krioglobulini tako IgG protiteles (ali različnih razredov protiteles) kot IgM reumatoidnega faktorja (ti predstavljajo večino krioglobulinov)	<ul style="list-style-type: none"> avtoimunske bolezni SLE reumatoidni artritis Sjogrenov sindrom idiopatsko esencialna mešana krioglobulinemija 	<ul style="list-style-type: none"> značilen je vaskulitis

Osnova za razlikovanje med njimi je serološka - glede na sestavo serumskih krioglobulinov. Etiologija krioglobulinemij tipov II in III je pogosto enaka.

Kje se obravnava krioglobulinemija?



Prevalenca

- Zbolevajo ljudje med 40. in 50. letom starosti,
- Dva- do trikrat pogosteje so prizadete ženske
- Bolezen je pogostejša v južni Evropi kot v severni.
- Incidenca bolezni je približno 1 : 100.000.

Etiologija

- Etiologije esencialne mešane krioglobulinemije je domnevno imunokompleksna.

Klinična slika

- Vaskulitis pri mešanih krioglobulinemijah se razvije kot posledica odlaganja obarjajočih se imunskih kompleksov v stene žil, čemur sledi aktivacija komplementa.
- Kaže se s kombinacijo kožne (purpura spodnjih okončin, ki lahko napreduje do nastanka razjed), ledvične (glomerulonefritis s hematurijo, proteinurijo in cilindurijo, ki včasih vodi tudi v akutno ledvično odpoved, možna je arterijska hipertenzija) in sklepne prizadetosti (artralgije in artritis).
- Razvije se lahko tudi periferna nevropatija, Raynaudov fenomen, pogosta je prizadetost jeter (od kroničnega perzistentnega hepatitisa do ciroze jeter).

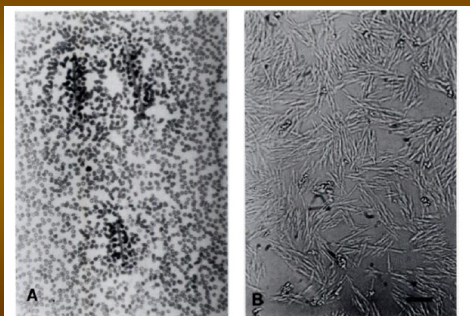
Laboratorij

- Laboratorijski kazalci, ki poleg klinične slike kažejo na možnost mešane krioglobulinemije, so pospešena SR, pozitiven revmatoidni faktor in znižane koncentracije serumskih komponent komplementa (prvenstveno komponente C4). Za postavitev diagnoze pa je ključna določitev krioglobulinov v serumu, za katero je kri potrebno odvzeti v epruveto, segreto na 37 °C. S tem se prepreči, da bi termolabilni krioglobulini v epruveti po odvzemu precipitirali in bi bila določitev lažno nizka ali negativna. Po dokazani prisotnosti krioglobulinov tipov II ali III je potrebno usmerjeno iskanje avtoimunske bolezni ali okužbe, posebno okužbe z virusom hepatitisa C (sekundarna mešana krioglobulinemija), če vzrok ni odkrit, govorimo o esencialni mešani krioglobulinemiji.

Diferencialna diagnoza

- Upoštevati je treba vaskulitise malih žil, posebno Henoch-Schönleinovo purpuro (pri tej v serumu ni niti krioglobulinov niti revmatoidnega faktorja, tudi komplement ni znižan).

Kako nastanejo krioglobulini?



Kako kristali krioglobulinov ...



Zdravljenje glede na simptome

Terapija	Učinek
Kortikosteroidi	Protivnetni, imunosupresivni
Čiklofosamid	Imunosupresivni
Plazmafereza	Odstranitev cirkulirajočih imuskih kompleksov
Interferon-ribavirin	Antivirusni
Rituximab	Slektivna supresija CD-20 celic

Zdravljenje mešane krioglobulinemije

- Pri esencialni so zdravilo izbora glukokortikoidi, kadar notranji organi niso prizadeti.
- Ob visceralni prizadetosti pa se odločimo za kombinacijo glukokortikoidov in plazmafereze ali glukokortikoidov in imunomodulirajočih zdravil.
- Nekaj je poročil o učinkovitosti zdravljenja z rituximabom (blokatorjem CD20), predvsem za tiste bolnike, ki se na druge oblike zdravljenja niso odzvali.
- Prognoza bolnikov z esencialno mešano krioglobulinemijo je zelo odvisna od stopnje ledvične prizadetosti in je razmeroma dobra pri krioglobulinemijah brez sistemskega vaskulitisa.

Naše izkušnje

- Od leta 1999 do danes smo zdravili 14 bolnikov (8 žensk – 57%),
- Povprečna starost 61 let (razpon od 29 do 78 let)
- 11 bolnikov hospitaliziranih na KO za revmatologijo, 2 bolnika na KO za nefrologijo in 1 bolnik na KO za hematologijo

Bolezni, ki so povezane s krioglobulini

Table 2. Diseases and infectious agents associated with cryoglobulinemia*

Infections	Connective tissue diseases	Myelo- and lymphoproliferative diseases
Hepatitis C virus	Systemic lupus erythematosus	Non-Hodgkin's lymphoma
Infectiously associated/often transient cryoglobulinemia	Primary Sjögren's syndrome	Multiple myeloma
Hepatitis B virus	Polymyositis/dermatomyositis	Chronic myeloid leukemia
Human immunodeficiency virus	Rheumatoid arthritis	Waldenström's macroglobulinemia
Hepatitis A virus		Chronic lymphocytic leukemia
Epstein-Barr virus		Angioimmunoblastic lymphadenopathy
Varicella zoster virus		
Cytomegalovirus		
Parvovirus B19		
Human T cell lymphotropic virus type 1		
Hantavirus		
Influenza virus		
Rubella virus		
Bacterial endocarditis		
Q-fever		
Rickettsial diseases		
Leprosy		
Syphilis		
Coccidioidomycosis		
Toxoplasmosis		
Echinococcosis		
Malaria		

Prikaz primera 43-letnega bolnika

- V mladosti več opracij na ledvicah
- Kroničen hepatitis C
- Membranoproliferativni glomerulonefritis
- Krioglobulinemične vaskulitis

Potek bolezni

- Infektologi so začeli z zdravljenjem hepatitisa C s standardno terapijo (ribavirin in interferon)
- Poslabšanje simptomatike v smislu vaskulitisa s prizadetostjo perifernih živcev
- Zaradi naraščanja simptomv in dvigovanja vrednosti krioglobulinov smo se odločili za pričetek zdravljenja s plazmaferezo

Zaključek zdravljenja

- Po uvedbi plazmafereze so se simptomi hitro pomirili (subjektivno izboljšanje je bolnik opisal po prvi PF),
- Upadli so tudi krioglobulini.
- Zaenkrat smo se ob odpustu odločili za vzdrževalno plazmaferezo na 14 dni.

