

Krioglobulinemia w chorobach reumatycznych

Cryoglobulinaemia associated with rheumatic diseases

Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna w Lublinie,
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Maria Majdan

Słowa kluczowe: krioglobuliny, krioglobulinemia, zapalenie naczyń, infekcja HCV, reumatoidalne zapalenie stawów, czynnik reumatoidalny, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena.

Key words: cryoglobulins, cryoglobulinaemia, vasculitis, hepatitis C virus infection, rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome.

Streszczenie

Krioglobulinemia stosunkowo często towarzyszy układowym chorobom tkanki łącznej. W schorzeniach autoimmunologicznych najczęściej występują typ II i III krioglobulinemii, inaczej nazywane krioglobulinemią mieszaną. W reumatologii – z klinicznego punktu widzenia – istotne problemy kliniczne związane są z różnicowaniem dolegliwości stawowych towarzyszących krioglobulinemii wywołanej zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C z zapaleniem wielostawowym w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) lub krioglobulinemii z towarzyszącym zapaleniem naczyń w zespole Sjögrena, ponieważ we wszystkich tych schorzeniach może być stwierdzone wysokie stężenie czynnika reumatoidalnego. W pracy omówiono przyczyny, patofizjologię krioglobulinemii, metody oznaczania krioglobulin, objawy kliniczne krioglobulinemii towarzyszącej chorobom reumatycznym oraz metody terapii.

Summary

Cryoglobulinaemia is relatively often associated with connective tissue diseases. Type II and type III cryoglobulinaemia, also known as mixed cryoglobulinaemia, are mainly associated with autoimmune diseases. From the clinical point of view it is most important to make the right differential diagnosis between rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome and cryoglobulinaemia in a HCV infection because rheumatoid factors are present in all of these diseases. The causes of cryoglobulinaemia, pathophysiology, evaluation of serum cryoglobulins, clinical manifestations and therapy are discussed in the presented paper.

Wstęp

Krioglobuliny to przeciwciała (immunoglobuliny) monoklonalne lub poliklonalne oraz kompleksy zawierające immunoglobuliny, ulegające odwracalnej precipitacji w niskich temperaturach z tworzeniem żelów, które ulegają rozpuczeniu przy ogrzaniu. Krioglobulinemia to obecność w surowicy podwyższonych stężeń krioglobulin. Obecność w surowicy krioglobulin może (ale nie musi) powodować zespół kliniczny układowego zapalenia wywołanego obecnością kompleksów immunologicznych zawierających krioglobuliny bądź objawy zespołu nadlepkocici [1–5].

Nazwa krioglobuliny została po raz pierwszy użyta przez Lerner i Watsona w 1947 r. [6]. Klasyczny zespół objawów klinicznych charakteryzujących krioglobulinemię opisali w 1966 r. Meltzer i Franklin [7]. Składają się na niego plamista wysypka, bóle stawów oraz znaczne, utrzymujące się osłabienie (zmęczenie). Ten zespół objawów spotykany jest u 25–30% chorych na typ II i III krioglobulinemii mieszanej [5, 7].

Ponieważ krioglobulinemia jest obserwowana również u ludzi zdrowych, trudno określić prawdziwą częstość jej występowania. Ze względu na bardzo różnorodne obrazy kliniczne choroby, część przypadków

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maria Majdan, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna w Lublinie,
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 724 45 15, e mail: maria.majdan@am.lublin.pl

Tabela I. Klasyfikacja krioglobulinemii
Table I. Classification of the cryoglobulinemia

Typ krioglobulinemii	Rodzaj występujących immunoglobulin	Częstość występowania (%)	Schorzenia towarzyszące
I – monoklonalna	immunoglobuliny monoklonalne: IgM; rzadziej IgG; IgA; łańcuchy lekkie; bez aktywności czynnika reumatoidalnego	20	szpiczak, makroglobulinemia Waldenströma, przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniaki
II – mieszana krioglobulinemia; monoklonalno-poliklonalna	monoklonalne IgM lub rzadko IgG, IgA; aktywność monoklonalnego czynnika reumatoidalnego	25	limfoproliferacje, choroby autoimmunologiczne, infekcja HCV
III – mieszana krioglobulinemia; poliklonalna	jedna lub kilka klas poliklonalnych immunoglobulin (IgM przeciwko poliklonalnej IgG), poliklonalny czynnik reumatoidalny	55	infekcje (HCV, HBV, EBV, CMV), choroby autoimmunologiczne

może pozostać nierozpoznana. Ocenia się, że krioglobulinemia mieszana występuje z częstością 1 przypadek na 100 tys. osób. Częstość występowania krioglobulinemii mieszanej w danej populacji zależy głównie od częstości występowania zakażenia HCV w danej grupie ludzi. Proporcja chorych kobiet do mężczyzn wynosi 3:1, średni wiek występowania – od 42 do 52 lat.

Klasyfikacja krioglobulinemii

Nadal używana jest klasyfikacja krioglobulinemii na podstawie składu występujących w surowicy krioglobulin, zaproponowana w 1974 r. przez Brueta i wsp. [8] (tab. I).

Klasyfikacja kliniczna dzieli krioglobulinemię na:

- zasadniczą – idiopatyczną, występującą bez skojarzenia z określoną jednostką chorobową,
- wtórną, skojarzoną z określoną jednostką chorobową, towarzyszącą chorobom limfoproliferacyjnym, autoimmunologicznym, infekcjom wirusowym, bakteryjnym, grzybiczym i pierwotniakowym, pasożytniczym.

Inna klasyfikacja rozróżnia krioglobulinemię [9, 10]:

- samoistną,
- wtórną do układowych chorób tkanki łąkowej,
- wtórną do chorób limfoproliferacyjnych,
- wtórną do chorób wątroby,
- wtórną do innych chorób.

Patofizjologia krioglobulinemii

Procesy patofizjologiczne prowadzące do krioglobulinemii i jej następstwa nie są w pełni wyjaśnione. Mechanizm krioprecypitacji też nie jest jasny. W ten proces wydaje się zaangażowanych wiele czynników. Wia-

domo, że rozpuszczalność krioglobulin jest częściowo zależna od struktury ciężkich i lekkich łańcuchów immunoglobulin [11–14]. Zmiany w budowie immunoglobulin towarzyszące wahaniom temperatury prowadzą do zmiany ich rozpuszczalności. Proporcje przeciwciał do antygeny w krążących agregatach krioglobulin lub kompleksach immunologicznych wpływają na szybkość ich usuwania z krążenia, dlatego zaburzenia tego procesu prowadzą do odkładania się kompleksów w naczyniach i tkankach. Część następstw krioglobulinemii jest więc związana z chorobą kompleksów immunologicznych (zapalenie kłębuszków nerkowych, przewlekłe zapalenie naczyń). Następstwem krioprecypitacji zachodzącej *in vivo* jest zatykanie krioprecypitami oraz zakrzepica małych tętniczek i kapilar w obrębie kończyn (niedokrwienie i martwica) oraz kłębuszków nerkowych (niedokrwienie nerek). Obecne w krążeniu kompleksy krioprotein, nawet nie precypitując w naczyniu, mogą prowadzić do zespołu nadlepkocisty [11–14].

Metody oznaczania krioglobulin

W celu wykrycia obecności krioglobulin we krwi próbka powinna być pobrana na czczo (aby uniknąć interferencji z lipidami surowicy) do ogrzanej próbówki, niezawierającej antykoagulantu. Powinna być ona przetransportowana natychmiast do laboratorium i przechowywana w temp. 37°C. Po skrzepnięciu należy odwirować surowicę w temp. 37°C. Po odwirowaniu próbka powinna być przechowywana w temp. 4°C przez 24 godz. (do wykrycia krioglobulin monoklonalnych) i do 7 dni (do wykrycia krioglobulin poliklonalnych). Aby określić kriokryt, należy odnieść objętość precypitatu do objętości surowicy. Stężenie krioglobulin może być określone przez analizę spektrofotometryczną. Identyfika-

cja składowych komponentów krioglobulin (immunoglobuliny, łańcuchy lekkie, klonalność) może być określana przez specyficzne testy immunologiczne (EIA) [1–3].

Objawy kliniczne

Do klasycznych objawów klinicznych należy wspomniana triada Meltzera [7] – plamica naczyńniowa, ogólne osłabienie, bóle stawów. Towarzyszy im zajęcie przynajmniej jednego narządu wewnętrznego. Uszkodzenie narządów jest wynikiem odkładania się w ścianach naczyń immunokompleksów, utrudniających swobodny przepływ krwi i wywołujących zapalenie ściany naczyń. Najczęściej dochodzi do zajęcia procesem chorobowym naczyń skóry, obwodowego układu nerwowego i nerek [2–4, 9, 10]. Trwałe uszkodzenie dotyczy nerek i wątroby, rzadziej serca.

Objawy skórne występują prawie u wszystkich chorych. Najczęściej lokalizują się na podudziach. Tłumaczy się to większym narażeniem kończyn dolnych na działanie niskich temperatur przy pionowej postawie ciała. Mogą mieć charakter wyczuwalnej palpacyjnie plamicy, *livedo reticularis* lub pokrzywki nasilającej się pod wpływem zimna. Plamica może pojawiać się także na tułowiu. Przedłużające się utrzymywanie zmian typu plamicy może prowadzić do pigmentacji zajętych okolic. Stosunkowo często plamicy towarzyszą owrzodzenia umiejscowione wokół kostek, rzadziej dotyczą palców stóp lub dłoni [1–5, 15]. W badaniu kapilaroskopowym można stwierdzić charakterystyczne zmiany w kapilarach paliczków [16]. U części chorych jednym z pierwszych objawów krioglobulinemii jest objaw Raynauda.

Zajęcie układu nerwowego może przybierać postać neuropatii obwodowych [9, 10]. Są one częste w typie II i III krioglobulinemii. Badanie elektromiograficzne potwierdza je u 70–80% chorych. Neuropatia objawowa występuje rzadziej, u ok. 5–40% chorych. Częściej zajęte są włókna czuciowe niż motoryczne. Czysto motoryczna neuropatia występuje u ok. 5% chorych. W przebiegu choroby może dochodzić do zaburzeń widzenia.

Objawy ze strony układu ruchu obejmują bóle stawowe z towarzyszącym zapaleniem stawów lub bez niego, najczęściej o stosunkowo łagodnym przebiegu. Choroba może po raz pierwszy objawiać się jako zapalenie wielostawowe, dotyczące symetrycznych, małych stawów, nieprowadzące do powstawania destrukcji i deformacji. Zmiany stawowe mogą mieć charakter wędrujący. W 10–30% przypadków jest to zapalenie jednego dużego stawu [1, 5, 7, 9, 10, 18, 19].

W przebiegu choroby zajęcie **układu oddechowego** klinicznie przejawia się u 40–50% chorych kaszlem, dusznością, zapaleniem opłucnej, w niektórych przypadkach wysiękowym. W krioglobulinemii mieszanej

stosunkowo często stwierdza się nacieki w tkance śródmiąższowej płuc obserwowane na zdjęciach radiologicznych i potwierdzone klinicznie w badaniach spirometrycznych [9, 10].

Zajęcie nerek w krioglobulinemii może być następstwem zmian zakrzepowych (typ I krioglobulinemii) bądź choroby kompleksów immunologicznych (zapalenie naczyń nerkowych, kłębuszkowe zapalenia nerek) w typie II i III krioglobulinemii. Powikłania nerkowe są jednym z najcięższych powikłań krioglobulinemii, występują w 5–60% przypadków i często determinują przeżycie chorego. Występują w stosunkowo wczesnym okresie choroby. Klinicznie wyrażają się jako białkomocz, często o charakterze nercycowym, zespół nefrytyczny (*syndroma nephriticum*), ostra niewydolność nerek, ciężkie, trudne w terapii nadciśnienie tętnicze. Histopatologicznie najczęściej przy objawach nerkowych stwierdzone jest błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek [1, 3, 8–10, 17, 20].

Bóle brzucha o niejasnej przyczynie w przebiegu choroby występują u ok. 25% chorych. Zapalenie naczyń kręgowych może prowadzić do objawów ostrego brzucha i konieczności interwencji chirurgicznej. U chorych z wieloletnią krioglobulinemią jest często spotykane powiększenie wątroby i śledziona, które wymaga postępowania diagnostycznego w kierunku towarzyszącej infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), limfoproliferacji, marskości wątroby.

Do **objawów niespecyficznych**, stosunkowo często występujących w krioglobulinemii, należą zespół suchości i powtarzające się stany gorączkowe [1, 2, 5, 9, 10].

Istotne biochemiczne badania diagnostyczne w krioglobulinemii:

- czynnik reumatoidalny jest w wysokim mianie stwierdzany w II i III typie krioglobulinemii,
- obecne przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) wskazują na możliwość toczenia rumieniowatego układowego lub zespołu Sjögrena,
- bardzo istotne są badania stężenia dopełniacza: składowej C3, C4, C1q. Dla krioglobulinemii charakterystyczne jest znaczne obniżenie stężenia składowej C4 dopełniacza, której stężenie koresponduje z aktywnością zmian. Składowa C3 może pozostawać w prawidłowych mianach [5, 9, 10, 21].

Diagnostyka różnicowa wymaga wzięcia pod uwagę bardzo wielu schorzeń, w których krioglobulinemia może wystąpić. W pierwszym rzędzie należy wykluczyć choroby limfoproliferacyjne, następnie zakażenia wirusowe (wirus zapalenia wątroby typu C, B, wirusy cytomegalii, Ebsteina-Barr, adenowirusy).

W diagnostyce różnicowej powinno się wziąć pod uwagę wiele **chorób reumatycznych**, w których

krioglobulinemia może być jednym z pierwszych objawów. Należą do nich toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, pierwotny zespół Sjögrena, zespół antyfosfolipidowy, układowe zapalenia naczyń – a wśród nich mikroskopowe zapalenie naczyń, zespół Churga-Strauss, zespół Schönleina-Henocha, guzkowe zapalenie tętnic [3, 4, 9, 21–23].

Krioglobulinemia a infekcja HCV

Zakażenie wirusem C zapalenia wątroby stanowi duży problem epidemiologiczny. Ocenia się, że w Polsce może być zakażonych ok. 700 tys. ludzi. Kliniczny przebieg choroby przez wiele lat może być bezobjawowy lub skąpoobjawowy. U 70% chorych choroba przechodzi w postać przewlekłą. U 20–30% chorych po 20 latach choroby rozwija się marskość wątroby. Infekcję HCV rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia obecności przeciwciał anti-HCV, stwierdzenie metodą PCR obecności HCV-RNA. Stężenie bilirubiny w surowicy może być przewlekłe podwyższone, występują okresowe wzrosty stężenia aminotransferaz (czasem długo utrzymują się prawidłowe ich wartości), krioglobulinemia mieszana oraz można stwierdzać obecność czynnika reumatoidalnego. Zakażeniu HCV może towarzyszyć występowanie wielu objawów reumatycznych.

Najczęstszymi objawami pozawątrobowymi są dolegliwości ze strony układu ruchu [3, 5, 18, 23]. Mogą one mieć charakter uogólnionych artralgi (rzadziej zapalenia stawów), z zajęciem stawów typowych dla RZS (ręce, nadgarstki, ramiona, kolana, biodra). Często występują bóle mięśni. Z infekcją HCV może współistnieć zespół Sjögrena, martwicze zapalenie naczyń. Opisywano skojarzenie infekcji HCV z zespołem fibromialgii. W wielu przypadkach infekcji HCV towarzyszy krioglobulinemia mieszana z towarzyszącą triadą Meltzera – zapaleniem stawów, wyczuwalną plamicą naczyniową oraz stałym znacznym osłabieniem. Zmiany skórne w krioglobulinemii towarzyszącej infekcji HCV są cięższe niż w innych jej postaciach. Może to być nasilona plamica, objaw Raynauda, owrzodzenia obwodowe, martwica, neuropatia obwodowa. W rzadkich przypadkach zmiany skórne mogą przybierać charakter porfirii skórnej późnej.

Badania w kierunku infekcji HCV w reumatologii powinny należeć do podstawowych badań diagnostycznych, ponieważ infekcja może być przyczyną wielu zespołów reumatologicznych związanych z obecnością krioglobulin. Należą do nich zapalenia naczyń, zespół suchości, zapalenia wielostawowe, uogólnione bóle mięśniowe i stawowe, zespół rozlanych dolegliwości bólowych, zespół przewlekłego zmęczenia, izolowane wysokie miana czynnika reumatoidalnego. Krioglobulinemia mieszana występuje u 13–91% zainfekowanych

HCV (częściej u kobiet). Istnieje liniowa zależność między stężeniem RNA wirusa C a stężeniem krioglobulin we krwi. W przebiegu tego zakażenia może rozwinąć się też inne zapalenia naczyń – guzkowe zapalenie tętnic (*polyarteritis nodosa*) [3, 5, 18, 23, 24].

Krioglobulinemia a reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, pierwotny zespół Sjögrena

Różnicowanie dolegliwości stawowych towarzyszących krioglobulinemii wywołanej zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C z zapaleniem wielostawowym w przebiegu wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów lub krioglobulinicznym zapaleniem naczyń towarzyszącym pierwotnemu zespołowi Sjögrena jest w wielu przypadkach trudne. We wszystkich tych schorzeniach może być stwierdzane wysokie stężenie czynnika reumatoidalnego. Liu i wsp. [24] próbowali oszacować przydatność oznaczeń przeciwciał anti-CCP do różnicowania tych schorzeń. Oceniali częstość występowania przeciwciał anti-CCP u chorych zainfekowanych HCV z zapaleniem i bez zapalenia stawów, bez czynnika reumatoidalnego i krioglobulinemii. Próbowano w ten sposób określić, czy stwierdzenie obecności przeciwciał anti-CCP może być pomocne w odróżnieniu chorych na wczesne RZS od chorych z artropatią w przebiegu HCV. Rozróżnienie to jest bardzo istotne ze względu na konieczność zastosowania odmiennej terapii. Wykazano, że chorzy na wczesne RZS mają stwierdzone przeciwciała anti-CCP częściej i w wyższym mianie niż zakażeni HCV, ale spora grupa chorych zainfekowanych HCV z nieobecny czynnikiem reumatoidalnym i bez krioglobulinemii miała częściej niż w grupie kontrolnej podwyższone miana anti-CCP. Autorzy konkludują, że mimo iż przeciwciała anti-CCP są bardzo przydatne w różnicowaniu RZS od „nie RZS” w przypadku zapaleń wielostawowych, chorzy zainfekowani HCV bez krioglobulinemii i czynnika reumatoidalnego mogą mieć obecne przeciwciała anti-CCP i trudno wtedy jednoznacznie powiedzieć, czy mamy chorego na HCV z objawami zapalenia wielostawowego w przebiegu choroby, czy jest to zakażenie HCV u chorego na RZS. Obecność krioglobulinemii i czynnika reumatoidalnego nie miała wpływu na obecność przeciwciał anti-CCP.

Garcia-Carrasco i wsp. oceniali częstość występowania krioglobulinemii u chorych na toczeń. Badaniami objęto 122 chorych. Krioglobuliny stwierdzono w surowicy u 25% chorych. Czynniki reumatoidalne występowały w tej grupie chorych na toczeń istotnie częściej. Po przeprowadzonych badaniach autorzy stwierdzili, że zapalenie naczyń skóry, czynniki reumatoidalne, hipokomplementemia i infekcja HCV są skojarzone z wystę-

Tabela II. Metody leczenia krioglobulinemii
Table II. The treatment of the cryoglobulinaemia

Typ terapii	Zalecenia
leczenie wspomagające	unikanie niskich temperatur
leki przeciwwirusowe	interferony, rybawiryna
leczenie immunosupresyjne i immunomodulujące	interferony, cyklosporyna, leki cytotoksyczne, glikokortykosteroidy, kolchicyna, przeciwciała monoklonalne, immunoglobuliny dożylnie
metody obniżające ilość krążących krioglobulin	plazmafereza
leki przeciwzapalne	NLPZ, glikokortykosteroidy, kolchicyna

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

powaniem krioglobulin u chorych na toczeń. Zalecają z powodów terapeutycznych oraz prognostycznych badanie w kierunku infekcji HCV chorych na toczeń, u których stwierdza się krioglobuliny [22].

Pierwotny zespół Sjögrena dzieli się obecnie na 2 typy schorzenia: stosunkowo łagodną postać, głównie z objawami zespołu suchości, która prowadzi do pogorszenia jakości życia, oraz chorobę układową przebiegającą z objawami pozagruzołowymi ze strony różnych narządów, obarczoną znacznie zwiększoną zachorowalnością i umieralnością, ze znacznie zwiększonym ryzykiem rozwoju złośliwej transformacji. W tej drugiej postaci krioglobulinemia jest często spotykana. Najczęściej przejawia się zapaleniem naczyń skórnych (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń) lub martwiczym układowym zapaleniem naczyń, obejmującym małe i średnie naczynia różnych narządów, prowadzącym do upośledzenia ich funkcji (nerki, układ krążenia, oddechowyy, nerwowy) [21, 25–27]. Brito-Zeron i wsp. stwierdzili ostatnio, na podstawie badań obserwacyjnych dużej grupy chorych, że istotnie ze złym rokowaniem w pierwotnym zespole Sjögrena skojarzone jest zapalenie naczyń, krioglobulinemia, zaawansowane zmiany w śliniankach oraz hipokomplementemia [27].

Leczenie krioglobulinemii

Terapia krioglobulinemii zależy od tego, z jak ciężką postacią choroby mamy do czynienia. Decyzje terapeutyczne są zależne od stopnia ciężkości układowego zapalenia naczyń oraz zaawansowania choroby wątroby. Krioglobulinemia stwierdzana w chorobach reumatycznych może mieć przebieg bezobjawowy i wówczas nie wymaga dodatkowego leczenia, poza terapią dostosowaną do aktywności choroby podstawowej. Wskazane jest jednak w takiej sytuacji postępowanie profilaktyczne, które obejmuje przede wszystkim unikanie narażenia na zimno. Poleca się noszenie ubrań z warstwą

izolacyjną oraz używanie ciepłych rękawiczek i skarpet w chłodnych porach roku.

Leczenie krioglobulinemii z objawami klinicznymi musi uwzględnić choroby, które mają udział w rozwoju krioglobulinemii oraz są związane z krioglobulinemią, takie jak infekcje wirusowe, choroby autoimmunizacyjne i choroby rozrostowe układu chłonnego. Podstawowe zasady terapii krioglobulinemii zestawiono w tab. II [1–3, 5, 15, 23, 28, 29].

Bardzo trudna jest terapia chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C z towarzyszącymi objawami klinicznymi związanego z krioglobulinemią zespołu nadlepkości i/lub zapalenia naczyń. Pierwszoplanowe u tych chorych jest leczenie przeciwwirusowe. Ze względu na nasilone objawy kliniczne narządowe (zapalenie nerek, uszkodzenie serca, zajęcie OUN, płuc, zmiany skórne) konieczne jest w wielu przypadkach stosowanie jednocześnie skojarzonej terapii glikokortykosteroidami oraz lekami immunosupresyjnymi, co oczywiście może utrudniać eliminację wirusa.

Piśmiennictwo

- Edgerton CC. Cryoglobulinemia. Available at: www.emedicine.com/med/topic480.htm, May 19; 2007.
- Zimmermann-Górska I, Puszczewicz M. Krioglobuliny. W: Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; 1622-1623.
- Dwilewicz-Trojaczek J. Krioglobulinemia. W: Pierwotne układowe zapalenia naczyń. Wardyn KA, Życińska K (red.). Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2004; 295-309.
- Musiak J, Szczeklik A. Zapalenie naczyń związane z samoistną krioglobulinemią mieszaną. W: Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; 1697-1698.
- Kopeć M, Kucharz EJ. Mieszana krioglobulinemia. Pol Arch Med Wewn 2001; 106: 955-961.
- Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins.1. Unusual purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). Am J Med Scien 1947; 314: 410-415.

7. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia – a study of twenty-nine patients. I IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med* 1966; 40: 828-836.
8. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-788.
9. Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. 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;
10. Monti G, Saccardo F, Pioltelli P, et al. The natural history of cryoglobulinemia: symptoms at onset and during follow-up. A report by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias (GISC). *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 suppl 13: S129-133.
11. Kikuchi S, Pastore Y, Fossati-Jimack L, et al. A transgenic mouse model of autoimmune glomerulonephritis and necrotizing arteritis associated with cryoglobulinemia. *J Immunol* 2002; 169: 4644-4650.
12. Pastore Y, Lajaunias F, Kuroki A, et al. An experimental model of cryoglobulin associated vasculitis in mice. *Springer Semin Immunopathol* 2001; 23: 315-329.
13. Saulk PH, Clem W. Studies on the cryoprecipitation of a human IGG3 cryoglobulin: the effects of temperature-induced conformational changes on the primary interaction. *Immunochemistry* 1975; 12: 29-37.
14. Yagi H, Takahashi N, Yamaguchi Y, et al. Temperature-dependent isologous Fab-Fab interaction that mediates cryocrystallization of a monoclonal immunoglobulin G. *Mol Immunol* 2004; 41: 1211-1215.
15. Rott KT, Gonzalez EB, Conn DL. Cutaneous small-vessel vasculitis. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Harris ED, Budd RC, Genovese M, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; 1388-1401.
16. Rossi D, Mansouri M, Baldovino S, et al. Nail fold videocapillaroscopy in mixed cryoglobulinemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3054-3061.
17. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine* 2002; 81: 398-409.
18. Mariette X. Hepatitis C virus, arthritides, and arthromyalgia. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 246-247.
19. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, et al. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 633-638.
20. 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.
21. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Yague J, et al. Hypocomplementemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2003; 44: 89-94.
22. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 366-373.
23. Niewold TB, Swedler WI. Systemic lupus erythematosus arising during interferon-alpha therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 178-181.
24. Liu FC, Chao YC, Hou TY, et al. Usefulness of anti-CCP antibodies in patients with hepatitis C virus infection with or without arthritis, rheumatoid factor or cryoglobulinemia. *Clin Rheumatol* 2007 Sep 18; epub ahead of print.
25. Manthorpe R, Bredberg A, Henriksson G, et al. Progress and regression within primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 1-6.
26. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatic C virus related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2101-2108.
27. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology* 2007; 46: 1359-1362.
28. Levy Y, Uziel, Zandman GG, et al. Intravenous immunoglobulin in peripheral neuropathy associated with vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1221-1223.
29. Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus* 2005; 14: 871-877.