



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Agata Sebastian, Maria Misterna-Skóra, Piotr Wiland

Department and Clinic of Rheumatology and Internal Medicine, Wrocław Medical University

Cryoglobulinemia in the course of a primary Sjögren's syndrome

ABSTRACT

A 58-year-old woman with primary Sjögren's syndrome (pSS), peripheral neuropathy and positive serum cryoglobulin was admitted for evaluation of purpura on her skin. Cryoglobulinemic vasculitis was diagnosed based on clinical and laboratory findings. There was no response to cyclophosphamide

pulse therapy, steroid therapy and cyclosporine. We present the discussion about cryoglobulinemic vasculitis in pSS, the overall prognosis (B-cell lymphomas) and differential diagnosis.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 1: 35–38

Key words: primary Sjögren's syndrome; cryoglobulins; purpura; lymphomas

INTRODUCTION

A primary Sjögren's syndrome (pSS) is an autoimmune disease which may present as a course of the pSS [1]. Its clinical symptoms differ and the inflammation itself may involve vessels of any calibre, including arterioles, venules and capillaries. The skin changes are the most common manifestation. Ramos-Casals et al. were reported following skin changes among 52 patients with pSS: 73% had palpable purpura, 33% erythematous spots, 4% erythematous papules and 4% ischemic/ulcerous changes [2]. Cryoglobulinemic vasculitis may be another cause of the purpura associated with pSS. According to the actual classification of the autoimmune disorders we can define cryoglobulinemia type II and III so called mixed cryoglobulinemias [3]. In both types the pathologic changes present as a vasculitis with the proliferation and tissue infiltrates of lymphocytes B. There is a triad of clinical syndromes including: purpura, weakness and complaints of joints' pains. A fully symptomatic cryoglobulinemic syndrome can be diagnosed when the mixed cryoglobulins and/or decreased component C4 of the complement are detected in the serum associated with purpura and leukocytoclastic vasculitis. In

place of the typical skin changes, the diagnosis may be based on the presence of the two minor clinical symptoms (chronic hepatitis, membranoproliferative glomerulonephritis, peripheral neuropathy, skin ulceration) together with two positive serologic tests (presence of the rheumatoid factor, confirmed hepatitis type B or C), monoclonal B lymphocyte infiltration of the liver or of the bone marrow) [4].

CASE REPORT

We present a case of a 58-year old woman in whom in April 2016 a diagnosis of pSS was made based on the AECG classification criteria (American-European Consensus Criteria for Sjögren's Syndrome) from 2002. In a medical history a patient reported the Raynaud phenomenon occurring for many years and pains of the peripheral joints, mostly of the small hand and foot joints and of the ankle joints, appearing since 2011. The symptoms were associated with muscle pains, tiredness, depressive and concentration disorders. Since June 2015 the patient reported purpura like skin changes placed on the upper and lower limb which were periodically exacerbated. In February 2016 this patient was also diagnosed with a sensorimotor polyneuropathy of the dis-

Correspondence address:
dr n. med. Agata Sebastian
Department and Clinic
of Rheumatology
and Internal Medicine
Wrocław Medical University
50–556 Wrocław, Borowska St. 213
e-mail: agatasebastian@vp.pl

tant parts of the lower limbs. The presence of the rheumatoid factor, of the antinuclear antibodies in titre 1:10000 and a granular fluorescence pattern and of the antibodies specific to antigens SSA, SSB and Ro52 was confirmed by the laboratory tests.

At the time of the admission to the Department of Rheumatology and Internal Diseases in Wrocław the patients presented a purpura on the skin of the lower and upper legs and of the trunk (Fig. 1). The supplementary tests revealed a slightly accelerated ESR (26 mm/h), decreased level of the C4 component of the complement (0.08 g/L; normal value 0.1–0.4 g/L), increased concentration of the immunoglobulin M (2.82 g/L; normal value 0.4–2.3 g/L) and the presence of cryoglobulins. The inflammatory (viral hepatitis type B and C, HIV, EBV CMV) and neoplastic background of these abnormalities was excluded. The histopathological exam of the minor salivary gland revealed a significant lymphocytic infiltration typical for a Sjogren's syndrome (focus score > 1).

The initial administration of 1 g of methylprednisolone resulted in the resolution of the skin changes. Then the maintenance therapy with the oral prednisolone at the dose 15 mg per day, cyclosporine A at the dose 150 mg per day (3 mg/kg of the body weight) and with hydroxychloroquine at dose 200 mg per day, was continued. In about 3 weeks the massive skin changes reoccurred. Considering the skin and neurological symptoms as well as the results of supplementary tests we decided to start a therapy with cyclophosphamide at the initial dose of 800 mg iv every 4 weeks (15 mg/kg). The clinical had been temporary achieved (Fig. 2) but after the administration of the II course the cyclophosphamide another deterioration of the skin changes occurred. Actually we consider, due to the poor effect and tolerance (significant nausea) of the cyclophosphamide, the use of plasmapheresis and the administration of rituximab.

DISCUSSION

Mixed cryoglobulinemia vasculitis is mostly associated with the chronic viral hepatitis C. In about 5–15% of patients with viral hepatitis C the cryoglobulins are detected. On the other hand 80% of patients with cryoglobulinemia have a confirmed infection with hepatitis C virus. In the remaining 20% of patients with mixed cryoglobulinemia the B



Figure 1. Characteristic, massive purpura on the skin of the lower legs as a result of vasculitis in pSS



Figure 2. Reduction of skin changes during the treatment

cells lymphomas (26%) and autoimmune diseases (34%), including pSS and systemic lupus erythematosus, infectious diseases (13%) and HIV and HBV infection are detected [5].

In about 10% of patients with pSS the cryoglobulins are detected in the serum and 32% of these patient will present clinical syndromes of the vasculitis [5]. In the course of the cryoglobulinemia the circulating immunological complexes, mostly binned to the complement, are deposited in the vessels' wall. The vasculitis involves small vessels and may be present in

many organs the most frequently in the skin, peripheral nervous system and kidneys [4]. In the case of the purpura the immunological complexes deposit in the vessels of the skin and less frequently of the subcutaneous tissue. The most common localisation of the purpura is a distal part of the lower limbs. Persisting changes may lead to the occurrence of the discolourations. They may be associated with some trophic or necrotic changes.

Another manifestation of the disease may be a Raynaud phenomenon occurring in about 20% of patients [4] and a distal, symmetric sensorimotor polyneuropathy [6]. The pain syndromes of the joints, sometimes accompanied by the arthritis, are also included into the cryoglobulinemia syndrome triade. These symptoms have usually moderate, migrating and transient character what can clinically resemble an initial phase of the rheumatoid arthritis (RA). In these case no anticytruline antibodies are detected in a high titre and there are no advanced inflammatory changes of the joints on the ultrasonography. Such a constellation of syndromes was observed in a presented patient in whom the diagnosis of pSS was delayed for several years due to the previous diagnosis of the RA.

In year 1998 the presence of cryoglobulines was first described in patients with Sjogren syndrome and with the leukocytoclastic vasculitis, with decreased levels of the components of the complement as well as with the chronic hepatitis C, and only in 2007 in patients with pSS without viral infection [7].

The most active type of the pSS is diagnosed in patients with presence of the anti-SSA antibodies and cryoglobulinemia, in whom the systemic pSS and polyclonal activation of lymphocytes B is present [8].

In the paper by Martel et al. the presence of cryoglobulines was detected in 43 from 445 patients with pSS and was associated with vasculitis in 43 patients, involvement of the nervous system in 26 and of kidneys in 6 patients. 4 persons in this group died due to the vasculitis. Compared to persons without cryoglobulines in patients with its presence the involvement of the extraglandular organs and lymphomas were more frequent ($p < 0.05$) [8].

Quartuccio et al. postulated that the risk of developing lymphomas is also increased when the anti-SSA antibodies and leukopenia are present [9]. Based on the observation of the big group of patients in Spanish centres B-cells lymphomas were diagnosed in 9% of patients

with pSS and in 6% the course of the disease was fatal. The risk of lymphoma was significantly higher in this group (hazard ratio 7.47, 95% CI 3.38, 16.35) in patients with the presence of cryoglobulines then in on the once without it (hazard ratio 2.56, 95% CI 1.03, 6.35) [5].

A ESSDAI (EULAR Sjogren's syndrome disease activity index) scale is commonly used to evaluate the activity of the pSS with damage of the organs. Interestingly based only on the ESSDAI scale it is not possible to identify the patients with the progression into the lymphomas [10]. Considering this fact and the increased risk to develop the lymphomas in the course of pSS (according to the latest European studies 9–11 times [11, 12]) as well as the clinical syndromes and the results of the additional tests in our patient, in the differential diagnosis we firstly excluded a lymphoma and decided to administer the aggressive immunosuppressive treatment in order to reach the remission of pSS. The skin changes in the course of the pSS may take a different form from what was considered in one of the domains of evaluating the activity by the ESSDAI [13, 14]. The skin changes in the course of the pSS occur in nearly 10% of patients and they mostly present as a purpura situated on the lower limbs [13]. In the Spanish population in a group of 115 patients with purpura a final diagnosis of pSS was made in 64% [13] what suggest the consideration of the pSS in the differential diagnostics of the skin purpura.

Cryoglobulinemic vasculitis is associated with higher activity and mortality in pSS [5]. The recent recommendation [14] suggest the necessity to cheque the serum level of the cryoglobulines in every patient with pSS and not only in a symptomatic one. This attitude enables a full evaluation of the activity of the disease by the ESSDAI scale. The characteristic for the pSS syndromes of the mucosal dryness are awkward and deteriorate the quality of life but still the changes in the organs determine the course and the prognosis of the disease. No correlation between the intensity of the subjective dry mucosa syndromes and tiredness evaluated by the ESPRI scale (EULAR Sjogren's syndrome patient reported index) and the activity of the disease in ESSPRI scale has been found by now [15].

Cryoglobulines as the poor prognosis markers may play a main role in the course of the cryoglobulinemia syndrome relate, severe impairment of the involved extrag-

landauar organs next to the hipokaliemia and presence of the monoclonal antibody, due to the risk of progression into the B-cell lymphomas.

In the differential diagnostics of the cryoglobulinemic vasculitis in pSS we should always consider the purpura associated with the hipergamma globulinemia, caused by the excessive activation of the lymphocytes B. The vasculitis in the course of cryoglobulinemia is frequently related to a monoclonal protein and

some authors consider it even as a pre-lymphoma condition [16, 17].

We may conclude that the patients with pSS and coexisting cryoglobulinemic vasculitis should be early diagnosed and treated in order to prevent the severe, unexpected complications of the disease. Unfortunately there are actually no defined standards of the therapeutic approach in pSS. Good results are reported with the administration of cyclophosphamide and rituximab [18, 19].

References

1. Jennette J, Falk R. Small-Vessel Vasculitis. *N Engl J Med*. 1997; 337(21): 1512–1523, doi: [10.1056/nejm199711203372106](https://doi.org/10.1056/nejm199711203372106).
2. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83(2): 96–106, indexed in Pubmed: [15028963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028963/).
3. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 25, doi: [10.1186/1750-1172-3-25](https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-25), indexed in Pubmed: [18796155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18796155/).
4. Dwilewicz-Trojaczek J. Krioglobulinemia. In: Wardyn K, Życkińska K. ed. *Pierwotne układowe zapalenia naczyń*. Urban&Partne, Wrocław 2004: 295–309.
5. Retamozo S, Gheithasi H, Quartuccio L, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: analysis of 515 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(8): 1443–1451, doi: [10.1093/rheumatology/kew194](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew194), indexed in Pubmed: [27107430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107430/).
6. Strunk J, Taborski U, Neeck G. Essential cryoglobulinemic vasculitis with severe peripheral neuropathy and neurogenic muscular atrophy - inducing remission by cascade filtration. *Z Rheumatol*. 2002; 61(6): 733–739, doi: [10.1007/s00393-002-0389-3](https://doi.org/10.1007/s00393-002-0389-3), indexed in Pubmed: [12491140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12491140/).
7. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(8): 1359–1362, doi: [10.1093/rheumatology/kem079](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem079), indexed in Pubmed: [17569749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17569749/).
8. Martel C, Gondran G, Launay D, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol*. 2011; 31(5): 840–847, doi: [10.1007/s10875-011-9553-3](https://doi.org/10.1007/s10875-011-9553-3), indexed in Pubmed: [21744183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21744183/).
9. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. *J Autoimmun*. 2014; 51: 75–80, doi: [10.1016/j.jaut.2013.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.10.002), indexed in Pubmed: [24231556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24231556/).
10. Risselada AP, Kruize AA, Bijlsma JWW. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjögren's Syndrome--a retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 43(2): 171–177, doi: [10.1016/j.semarthrit.2013.03.001](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.03.001), indexed in Pubmed: [23664530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664530/).
11. Johnsen SJ, Brun JG, Gøransson LG, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(5): 816–821, doi: [10.1002/acr.21887](https://doi.org/10.1002/acr.21887), indexed in Pubmed: [23139233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23139233/).
12. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016; 30(1): 189–220, doi: [10.1016/j.berh.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.04.003), indexed in Pubmed: [27421224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27421224/).
13. Vitali C. Immunopathologic differences of Sjögren's syndrome versus sicca syndrome in HCV and HIV infection. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(4): 233, doi: [10.1186/ar3361](https://doi.org/10.1186/ar3361), indexed in Pubmed: [21888688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21888688/).
14. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015; 1(1): e000022, doi: [10.1136/rmdopen-2014-000022](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000022), indexed in Pubmed: [26509054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509054/).
15. Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. EULAR Sjögren's Task Force. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(2): 382–389, doi: [10.1136/annrheumdis-2014-206008](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206008), indexed in Pubmed: [25480887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25480887/).
16. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(5): 839–844, doi: [10.1093/rheumatology/ket427](https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket427), indexed in Pubmed: [24369420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369420/).
17. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergamma-globulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol*. 2015; 44(1): 36–41, doi: [10.3109/03009742.2014.923931](https://doi.org/10.3109/03009742.2014.923931), indexed in Pubmed: [25268749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25268749/).
18. Ahmed MS, Wong CF. Should rituximab be the rescue therapy for refractory mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C? *J Nephrol*. 2007; 20(3): 350–356, indexed in Pubmed: [17557269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17557269/).
19. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Rituximab as a therapeutic tool in severe mixed cryoglobulinemia. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008; 34(1): 111–117, doi: [10.1007/s12016-007-8019-0](https://doi.org/10.1007/s12016-007-8019-0), indexed in Pubmed: [18270864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270864/).

Agata Sebastian, Maria Misterna-Skóra, Piotr Wiland

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

Krioglobulinemia w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Agata Sebastian et al. Cryoglobulinemia in the course of a primary Sjögren's syndrome. Forum Reumatol. 2017 tom 3, nr: 1 35–38.
Należy cytować wersję pierwotną.
Piśmiennictwo znajduje się na stronie 38.

STRESZCZENIE

Opis przypadku 58-letniej chorej na pierwotny zespół Sjögrena z neuropatią obwodową, krioglobulinemią, która była diagnozowana z powodu zmian skórnych o charakterze plamicy. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych ustalono rozpoznanie zapalenia naczyń związanego z krioglobulinami. W leczeniu zastosowano cyklo-

fosamid dożylnie, glikokortykosteroidy oraz cyklosporynę doustnie bez efektu. W artykule przedstawiono podsumowanie na temat zapalenia naczyń z obecnością krioglobulin w przebiegu PZS, jego powikłań (rozwój chłoniaków B-komórkowych) oraz diagnostyki różnicowej.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 1: 35–38

Słowa kluczowe: pierwotny zespół Sjögrena; krioglobuliny; plamica; chłoniaki

WSTĘP

Pierwotny zespół Sjögrena (PZS) jest autoimmunologiczną chorobą, w której jedną z manifestacji klinicznych są zmiany skórne. Zapalenie naczyń należy do charakterystycznych zmian pozagruzołowych w przebiegu PZS [1]. Objawy kliniczne są różnorodne, a samo zapalenie może dotyczyć naczyń różnego kalibru, w tym tętniczek, żyłek i naczyń włosowatych. Najczęstszą manifestacją są zmiany skórne. Ramos-Casals i wsp. opisali zmiany skórne w przebiegu PZS u 52 chorych, z czego 73% stanowiła plamica uniesiona (*palpable purpura*), 33% plamy rumieniowe, 4% grudki rumieniowe i 4% zmiany o typie niedokrwienym/owrzodzenia [2].

Przyczyną plamicy w przebiegu PZS może być również zapalenie naczyń związane z obecnością krioglobulin. Według obecnie obowiązującej klasyfikacji w chorobach autoimmunologicznych spotyka się krioglobulinemie typu II i III (tzw. krioglobulinemie mieszane) [3]. W obu tych typach zmiany patologiczne występują pod postacią leukocytoklastycznego zapalenia naczyń z proliferacją limfocytów B i obecnością nacieków z tych komórek w tkan-

kach. Zespół objawów klinicznych obejmuje triadę: plamica, osłabienie i dolegliwości bólowe stawów. Pełnoobjawowy zespół krioglobulinemii rozpoznaje się, gdy stwierdzi się obecność krioglobulin mieszanych w surowicy i/lub obniżoną składową C4 dopełniacza oraz plamicę i leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Zamiast zmian skórnych konieczne jest stwierdzenie dwóch mniejszych objawów klinicznych (przewlekłe zapalenie wątroby, błoniasto-rozplamowe zapalenie kłębuszków nerkowych, neuropatia obwodowa, owrzodzenie skóry) wraz z dwoma dodatkowymi badaniami serologicznymi [obecność czynnika reumatoidalnego, potwierdzone zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C (WZW B, WZW C), naciek monoklonalny z komórek B w wątrobie lub szpiku kostnym] [4].

OPIS PRZYPADKU

U 58-letniej chorej w kwietniu 2016 roku rozpoznano PZS na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych *American-European Consensus Criteria for Sjögren's Syndrome* (AECG) z 2002 roku. W wywiadzie pacjentka podawała występowanie od wielu lat fenomenu Ray-

Adres do korespondencji:
dr n. med. Agata Sebastian
Klinika Reumatologii i Chorób
Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital
Kliniczny,
ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław,
e-mail: agatasebastian@wp.pl

nauda, od 2011 roku pojawiły się dolegliwości bólowe stawów obwodowych, głównie drobnych stawów rąk i stóp, stawów skokowych. Towarzyszyły temu dolegliwości bólowe mięśni, zmęczenie, zaburzenia depresyjne i zaburzenia koncentracji. Od czerwca 2015 roku u chorej pojawiły się okresowo zaostrzające się zmiany skórne o charakterze plamicy zlokalizowane na kończynach górnych i dolnych. W lutym 2016 roku dodatkowo rozpoznano u niej polineuropatię czuciowo-ruchową dystalnych części kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych potwierdzono obecność czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciwjądrowych w mianie 1:10 000 o ziarnistym typie świecenia oraz przeciwciał specyficznych do antygenów SSA, SSB i Ro52.

Przy przyjęciu do Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych we Wrocławiu stwierdzono rozległą uniesioną plamicę na skórze kończyn dolnych i górnych oraz tułowia (ryc. 1). W badaniach dodatkowych notowano nieznacznie przyspieszone OB (26 mm/h), obniżoną składową C4 dopełniacza (0,08 g/l, n 0,1–0,4 g/l), zwiększone stężenie immunoglobuliny M (2,82 g/l, n 0,4–2,3 g/l) oraz obecność krioglobulin w surowicy. Wykluczono infekcję WZW B i C, ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), cytomegalowirusem (CMV) oraz proces rozrostowy jako przyczynę nieprawidłowości. W badaniu histopatologicznym gruczołu ślinowego mniejszego stwierdzono nasilony naciek limfocytarny odpowiadający zespołowi Sjögrena (*focus score* > 1).

W leczeniu zastosowano 1 g metyloprednizolonu dożylnie, uzyskując ustąpienie zmian skórnych, kontynuując terapię prednizonem w dawce podtrzymującej 15 mg/dobę, cyklosporyną A w dawce 150 mg/dobę (3 mg/kg mc.) oraz hydroksychlorochiną w dawce 200 mg/dobę. Po około 3 tygodniach nawróciły masywne zmiany skórne. Biorąc pod uwagę objawy skórne, neurologiczne i wyniki badań dodatkowych, zdecydowano o rozpoczęciu terapii cyklofosfamidem w początkowej dawce 800 mg dożylnie co 4 tygodnie (15 mg/kg mc.). Uzyskano poprawę kliniczną (ryc. 2), ale po podaniu II cyklu cyklofosfamidu zmiany skórne uległy ponownemu zaostrzeniu. W chwili obecnej, z uwagi na brak skuteczności cyklofosfamidu i jego złą tolerancję (nasilone nudności), rozważane jest zastosowanie plazmaferez i ewentualnie podanie rytuksymabu.



Rycina 1. Charakterystyczna, masywna plamica skóry zlokalizowana na kończynach dolnych, jako wyraz zapalenia naczyń w przebiegu PZS



Rycina 2. Ograniczenie rozległości zmian skórnych podczas leczenia

DYSKUSJA

Zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią mieszaną stwierdza się najczęściej w przebiegu WZW typu C. U około 5–10% chorych z WZW typu C wykrywa się krioglobulinę, a 80% chorych z obecnością krioglobulinemii ma potwierdzoną infekcję WZW typu C. U pozostałych około 20% chorych z krioglobulinemią mieszaną stwierdza się chłoniaki typu B (26%), choroby autoimmunologiczne (34%)

w tym PZS i toczeń rumieniowaty układowy, choroby infekcyjne (13%), w tym HIV i WZW typu B [5].

U około 10% chorych na PZS wykrywane są krioglobuliny w surowicy, z czego u 32% pojawiają się kliniczne objawy zapalenia naczyń [5]. W przebiegu krioglobulinemii krążące kompleksy immunologiczne, głównie związane z dopełniaczem, odkładają się w ścianie naczyń. Zapalenie naczyń dotyczy małych naczyń i może się lokalizować w wielu narządach, najczęściej w skórze, obwodowym układzie nerwowym i nerkach [4]. W przypadku płamicy kompleksy immunologiczne odkładają się w naczyniach skóry, rzadziej tkanki podskórnej. Najczęstsza lokalizacja płamicy to dystalne części kończyn dolnych. Utrzymywanie się zmian może doprowadzić do powstawania przebarwień. Czasem mogą im towarzyszyć zmiany troficzne, martwicze. Manifestacją choroby mogą być również fenomen Raynauada pojawiający się u około 20% chorych [4] oraz dystalna, symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa [6]. W triadzie zespołu krioglobulinemii występują także dolegliwości bólowe stawów, czasami przebiegające z ich zapaleniem. Objawy te mają najczęściej łagodny, wędrujący i przemijający charakter, co może klinicznie przypominać wczesne postaci reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Nie stwierdza się tutaj wówczas obecności przeciwciał antycytrulinowych w dużym mianie oraz nasilonych zmian zapalnych w badaniu ultrasonograficznym stawów. Tak było w opisanym przypadku klinicznym, w którym rozpoznanie PZS było opóźnione o kilka lat z uwagi na rozpoznane wcześniej RZS.

W 1998 roku po raz pierwszy opisano krioglobuliny u chorych z zespołem Sjögrena oraz leukocytoklastycznym zapaleniem naczyń, obniżonymi składowymi dopełniacza i przewlekłą koinfekcją WZW typu C, a dopiero w 2007 roku u chorych na PZS bez infekcji wirusowej [7].

Najbardziej aktywną postać PZS stwierdza się u chorych z obecnością przeciwciał anty-SSA i krioglobulinemią, u których dochodzi do ujawnienia formy układowej PZS i poliklonalnej aktywacji limfocytów B [8].

W pracy przedstawionej przez Martel i wsp. obecność krioglobulin stwierdzono u 43 z 445 chorych na PZS i wiązała się ona z zapaleniem naczyń u 43 chorych, zajęciem układu nerwowego u 26 i zajęciem nerek u 6. Z tego 4 osoby zmarły w wyniku zapalenia

naczyń. W porównaniu z osobami bez krioglobulin u osób z ich obecnością częściej obserwowano zajęcie narządów pozagruzołowych i chłoniaki ($p < 0,05$) [8].

Według Quartuccio i wsp. ryzyko chłoniaków jest również zwiększone w przypadku obecności przeciwciał anty-SSA oraz leukopenii [9]. Natomiast na podstawie obserwacji dużej grupy chorych w Hiszpanii chłoniaki z komórek B stwierdzono u 9% chorych na PZS, a 6% chorych zmarło z tego powodu. Ryzyko chłoniaków było w tej grupie znacznie wyższe [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 7,47, 95-procentowy przedział ufności (95% CI, *confidence interval*): 3,38, 16,53] u osób z obecnością krioglobulin niż bez nich (HR 2,56, 95% CI 1,03, 6,35) [5].

Do oceny aktywności PZS z uszkodzeniem narządowym powszechnie wykorzystuje się skalę ESSDAI (*EULAR Sjögren's syndrome disease activity index*). Co ciekawe, na podstawie samej wartości ESSDAI nie jest możliwa identyfikacja chorych z progresją w kierunku chłoniaków [10]. Biorąc pod uwagę to oraz zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków w przebiegu PZS (w ostatnich europejskich opracowaniach 9-11-krotnie [11, 12]) oraz objawy kliniczne i wyniki badań dodatkowych u opisywanej chorej w pierwszej kolejności w diagnostyce różnicowej wykluczono chłoniaka i zdecydowano o zastosowaniu agresywnego leczenia immunosupresyjnego celem uzyskania remisji PZS.

Zmiany skórne w przebiegu PZS mogą przyjmować różnorodną formę, co uwzględniono w jednej z domen oceny aktywności ESSDAI [13, 14]. Zmiany skórne w przebiegu choroby pojawiają się u niemal 10% chorych, najczęściej przybierając formę płamicy zlokalizowanej na kończynach dolnych [13]. W populacji hiszpańskiej wśród 115 chorych z płamicą ostatecznie rozpoznanie PZS ustalono u 64% osób [13], co wskazuje na konieczność brania PZS pod uwagę w diagnostyce różnicowej płamicy skóry.

Zapalenie naczyń z krioglobulinami wiąże się z większą aktywnością i śmiertelnością w PZS [5]. W ostatnich zaleceniach [14] wskazuje się na konieczność oznaczania krioglobulin w surowicy u wszystkich chorych na PZS, nie tylko tych objawowych, celem dokonania pełnej oceny aktywności choroby za pomocą skali ESSDAI. Pomimo że charakterystyczne dla PZS objawy suchości są dla chorych najbardziej uciążliwe i powodują obniżenie jakości ich życia, to zmiany narządowe warunkują przebieg choroby i jej ro-

kowanie. Nie stwierdzono dotychczas korelacji pomiędzy nasileniem subiektywnych objawów suchości i zmęczenia w skali ESSPRI (*EULAR Sjögren's syndrome patient reported index*) a aktywnością choroby w ESSDAI [15].

Krioglobuliny jako markery złej prognozy mogą odgrywać kluczową rolę w przebiegu ciężkiego uszkodzenia zajętych narządów pozagruzołowych, związanego z zespołem krioglobulinemii, oprócz hipokomplementemii, białka monoklonalnego z uwagi na możliwą progresję do chłoniaków B-komórkowych.

W diagnostyce różnicowej zapalenia naczyń z krioglobulinemią w PZS zawsze należy brać pod uwagę płamicę związaną z hipergam-

maglobulinemią spowodowaną nadmierną aktywnością limfocytów B, podczas gdy zapalenie naczyń w przebiegu krioglobulinemii często jest zapaleniem związanym z białkiem monoklonalnym, a część autorów traktuje je nawet jako stan przedchłoniakowy [16, 17].

Podsumowując, chorzy na PZS ze współistniejącym zapaleniem naczyń z krioglobulinemią powinni być wcześniej diagnozowani i leczeni, aby uniknąć ciężkich, niepożądanych powikłań choroby. Niestety, obecnie nie ma określonych standardów postępowania terapeutycznego dla PZS. Dobre efekty opisywane są po zastosowaniu cyklofosfamid i rytuksymabu [18, 19].