

# KRIOGLOBULINEMIČNI VASKULITIS KAO MANIFESTACIJA PARANEOPLASTIČKOG SINDROMA – PRIKAZ BOLESNIKA

## CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS AS A MANIFESTATION OF PARANEOPLASTIC SYNDROME – A CASE REPORT

Jasminka Milas-Ahić<sup>1</sup>, Višnja Prus<sup>1</sup>, Nela Šustić<sup>2</sup>, Roberta Višević<sup>1</sup>, Ivana Kovačević<sup>1</sup>, Željka Kardum<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinički odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti,

<sup>2</sup> Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC Osijek, Josipa Huttlera 4, Osijek, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

**Prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.**

Klinički odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju

Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Tel: 031 511743, fax: 031 512191

e-mail: [jmahic@mefos.hr](mailto:jmahic@mefos.hr)

Zaprimljeno: 3. svibnja 2014.

Prihvaćeno: 12. svibnja 2015.

### SAŽETAK

Krioglobulinemija predstavlja prisutnost cirkulirajućih krioglobulina u serumu koji mogu dovesti do organskih oštećenja te sistemskog odgovora karakteriziranog umorom, artralijama, purpustom, neuropatijom i glomerulonefritisom. Bolest uglavnom zahvaća male i srednje krvne žile i uzrokuje vaskulitis zbog stvaranja imunokompleksa koja sadrže krioglobuline. Miješane krioglobulinemije (tip I. i II.) najčešće su povezane s infekcijama, naročito hepatitisom C (HCV), ali se mogu javljati u sklopu limfoproliferativnih bolesti te autoimunih bolesti. Prikazali smo 75-godišnjeg bolesnika s akrocijanozom i nekrozom distalnih falangi 2. i 4. prsta lijeve šake te purpurnim promjenama donjih ekstremiteta. Od 2001. bolesnik je liječen po hematologu zbog non-Hodgkinova limfoma želuca (MALT), a od 2002. godine kontrolira se zbog primarnog Sjogrenova sindroma. Učinjenom opsežnom obradom nađena je krioglobulinemija tip II., ali

bez dokaza HCV-infekcije ili relapsa limfoproliferativne bolesti. Naknadnom obradom dokazan je slabo diferencirani adenokarcinom prostate i započeto liječenje antiandrogenom. Oko godinu dana nakon pojave simptoma akrocijanoze i digitalne nekroze kontrolnom endoskopskom obradom dokazan je i adenokarcinom želuca, bez tumorskih presadnica, te je provedeno kirurško liječenje. Međutim, postoperativno se razvija kliničko pogoršanje uz pojavu novih digitalnih nekroza na rukama te ubrzo dolazi do smrtnog ishoda pod slikom višesustavnog organskog zatajenja. Povezanost krioglobulinemije i solidnih tumora rijetko je opisana u literaturi, stoga je od izuzetnog značenja detaljna dijagnostička obrada radi što ranijeg otkrivanja osnovne bolesti.

**Cljučne riječi:** krioglobulinemija, paraneoplastički sindrom, karcinom prostate, karcinom želuca.

### SUMMARY

Cryoglobulinemia refers to the presence of circulating cryoglobulins in the serum which may lead to organ damage and systemic response characterized by fatigue, arthralgias, purpura, glomerulonephritis and neuropathy. The disease mainly affects small and medium-sized blood vessels and causes vasculitis due to cryoglobulin-containing immune complexes. Mixed cryoglobulinemia (type I and II) are most often associated with infections, especially hepatitis C virus (HCV), but may occur as part of lymphoproliferative and autoimmune diseases. We present a 75-year-old male patient with acrocyanosis and digital necrosis of the left hand and purpura of the lower extremities. Since 2001 the patient was treated for Non-Hodgkin's lymphoma of the stomach (MALT) and since 2002 for Sjogren's syndrome. Extensive diagnostic procedures revealed cryoglobulinemia type II, but without evidence of HCV infection

or relapse of lymphoproliferative disorder. Furthermore, poorly differentiated prostate adenocarcinoma was diagnosed and antiandrogen treatment was initiated. One year after the onset of symptoms acrocyanosis and digital necrosis, gastric adenocarcinoma was diagnosed, without metastatic disease, and surgical treatment was performed. However, postoperatively recurrence of new digital necrosis of the hands occurred along with clinical deterioration and multiple organ failure leading to lethal outcome. Association of cryoglobulinemia and solid tumors is rarely described in the literature, so it is very important to perform comprehensive diagnostic evaluation and detect potential underlying disease as soon as possible.

**Keywords:** cryoglobulinemia, paraneoplastic syndrome, prostate cancer, gastric cancer.

## UVOD

Vaskulitisi obuhvaćaju heterogenu skupinu sustavnih autoimunih bolesti čije je zajedničko obilježje upalno zbivanje u stijenci krvne žile. Kliničke manifestacije vaskulitisa ovise o tipu i veličini zahvaćenih krvnih žila te zahvaćenom organskom sustavu. Upravo raspon različitih očitovanja bolesti izuzetno otežava dijagnosticiranje vaskulitisa i predstavlja jedan od najvećih izazova u kliničkoj medicini. Do sada se, u nekoliko navrata, pokušavalo klasificirati ovu heterogenu skupinu bolesti radi utvrđivanja jasnih klasifikacijskih/dijagnostičkih kriterija te jedinstvene nomenklature vaskulitisa. Najnovijom nomenklaturom iz 2012. zadržana je osnovna podjela prema veličini krvne žile, a kao novost dodan je entitet kategorije vaskulitisa sa zahvaćanjem samo jednog organa te izdvajanje kategorije vaskulitisa povezanih s postojanjem antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (Tablica 1) (1). Prema konsenzusu u Chapel Hillu iz 2012., izdvojen je i vaskulitis s vjerojatno poznatom etiologijom (tzv. sekundarni vaskulitis) u koju se ubraja i vaskulitis povezan s malignomima te krioglobulinemični vaskulitis povezan s hepatitisom C (2). Temelj su liječenja vaskulitisa glukokortikoidi, ciklofosamid i azatioprin, a u novije vrijeme primjenjuje se rituksimab u liječenju ANCA-vaskulitisa. U pojedinim oblicima vaskulitisa dolazi u obzir i primjena mikofenolat mofetila, a u liječenju sekundarnih vaskulitisa potrebno je etiološko liječenje osnovnog uzroka bolesti (3).

Krioglobulini su imunoglobulini koji se talože na temperaturi ispod 37 °C te se ponovno otope nakon zagrijavanja. Krioglobulinemija se odnosi na postojanje cirkulirajućih krioglobulina u serumu, a to može dovesti do organskih oštećenja te sistemskog odgovora karakteriziranog umorom, artralgijsama, purpurom, neuropatijom i glomerulonefritom. Bolest uglavnom zahvaća male i srednje krvne žile i prouzrokuje vaskulitis zbog stvaranja imunokompleksa koji sadrže krioglobuline. Krioglobulinemija se svrstava u tri vrste (I., II. i III.) na temelju sastava imunoglobulina. Krioglobulini tipa I. monoklonalno su imunoglobulini, najčešće IgG te su klinički povezani s limfoproliferativnim bolestima, dok tipovi II. i III. predstavljaju miješane krioglobulinemije koje se sastoje od poliklonalnih IgG i monoklonalnih/poliklonalnih IgM imunoglobulina koji imaju aktivnost reumatoidnog faktora. Miješane

krioglobulinemije najčešće su povezane s infekcijama, naročito s hepatitisom C (HCV), ali se mogu javljati u sklopu limfoproliferativnih bolesti te autoimunih bolesti, dok je rijetko nepoznatog uzroka kao esencijalna krioglobulinemija. Krioglobulini su dokazani u 40-60 % bolesnika s HCV infekcijom, dok se klinički vaskulitis razvija u samo 5-10 % slučajeva (4). Krioprecipitati obično sadrže velike količine HCV antigena i/ili anti-HCV protutijela (5). Više od 90 % slučajeva krioglobulinemija poznatog su uzroka, stoga liječenje nije samo simptomatsko već je usmjereno na liječenje osnovne bolesti (6-7). Prikazali smo 75-godišnjeg bolesnika s akrocijanozom i digitalnim nekrozama lijeve šake, purpurnim promjenama donjih ekstremiteta u kojeg je obradom nađena miješana krioglobulinemija tip II. udružena s adenokarcinomom prostate, a nakon godinu dana i adenokarcinomom želuca.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazali smo 75-godišnjeg bolesnika koji je liječen na Klinici zbog naglo nastale cijanoze i nekroze distalnih falangi 2. i 4. prsta lijeve šake. Od 2001. bolesnik je liječen po hematologu zbog non-Hodgkinova limfoma želuca (MALT). U redovnim godišnjim endoskopskim kontrolama nema recidiva limfoma, uz to je provedena eradikacija *Helicobacter pylori*. Od 2002. liječi se malim dozama prednizona u imunološkoj ambulanti zbog primarnog Sjogrenova sindroma. U travnju 2012. bolesnik je primljen na Kliniku zbog izrazite akrocijanoze i digitalne nekroze 2. i 4. prsta lijeve šake praćene jakim bolovima. Prethodno je po vaskularnom kirurgu isključeno akutno tromboembolijsko zbivanje (Slike 1A i 1B). Nekoliko dana prije javile su se purpurne promjene po nogama. Učinjena je opsežna obrada radi otkrivanja paraneoplastičkog procesa. U laboratorijskim nalazima nađena ubrzana SE 76 mm/3.6Ks (r.v. >50 godina 3 – 28 mm mm/3.6ks), L 11.6 (r.v. 3.4-9-7x10<sup>9</sup>/L), CRP 24.6 (r.v. < 5 mg/L), mikrocitna anemija (E 4.21, r.v. 4.34 -5.72x10<sup>12</sup>/L, Hgb 102 g/L, r.v. 138 -175g/L), Fe 4.2 (r.v. 11-32 μmol/L), TIBC 64.3 (r.v. 49 – 72 μmol/L), feritin 33.5 (r.v. 30 – 400 μg/L), D-dimeri 1181 (r.v.<500 μg/L), blaga eritrociturija (10-15 E, r.v. 0-3) dok su ostali biokemijski nalazi bili uredni. Urinokultura je bila sterilna. U elektroforezi proteina seruma



Slika 1A i 1B. Digitalna nekroza 2. i 4. prsta lijeve šake u 75-godišnjeg bolesnika s krioglobulinemijskim vaskulitisom.

Figure 1A and 1B Digital necrosis of the 2. and 4. finger of the left hand in the 75-year old patient with cryoglobulinemic vasculitis.

nađena M-komponenta u gama frakciji, uz uredne ukupne proteine, te IgG 3.34 g/L (r.v. 7.0-16.0), IgM 3.48 g/L (r.v. 0.4-2.3), IgA, IgE uredni. Nađeni pozitivni krioglobulini tip II. (monoklonski IgM tip lambda i poliklonski IgG), snižena C4 komponenta komplementa (<0.015, r.v. 0.1-0.4 g/L), granične vrijednosti kardiolipin IgM, dok je preostala imunološka obrada (ANF, ENA screen, ANCA, antidsDNA, LAC, RF, CCP, C3 komponenta komplementa) bila uredna. Markeri hepatitisa B i C su bili negativni, dok su tumorski biljezi prispijeli uredni osim PSA 12.0 (r.v.<4 µg/L). Citološka punkcija koštane srži bila je uredna. Esofagogastroduodenoskopijom (EGD) nađena ulceracija antralnog dijela želuca, a prema PHD nalazu kronični aktivni gastritis uz pozitivan *Helicobacter pylori* zbog čega je provedeno eradikacijsko liječenje. Ultrazvuk trbuha bio je uredan, a na radiološkoj snimci torakalnih organa opisane nespecifične fibroadhezivne promjene donjih plućnih polja obostrano. S obzirom na povišeni PSA, konzultiran je urolog te je provedeno preporučeno antibiotsko liječenje. Uz antiagregacijsko, analgetsko i glukokortikoidno liječenje (pulsno liječenje metilprednizolonom 1.5-1 mg/kgTT, zatim peroralno prednison 0.5 mg/kgTT) došlo je do kliničkog poboljšanja, smanjenja bolova, ali perzistira nekrotične promjene distalnih falangi zahvaćenih prstiju šaka. U ambulantnim kontrolama bez promjene, prati se povišen PSA, zbog čega je u kolovozu 2012. učinjena biopsija prostate te dijagnosticiran slabo diferencirani adenokarcinom prostate i započeto liječenje antiandrogenom. U studenom 2012. ponovno hospitaliziran na Klinici zbog otežanog disanja, umora, pretibijalnih edema, uz blaže bolove u prstima šaka. Kod prijama bolesnik je kušingoidan, uz blaže tjestaste edeme oko skočnih zglobova i demarkiranim suhom nekrozom distalnih falangi 2. i 4. prsta lijeve šake. Fizikalni nalaz srca i pluća je bio uredan, a kontrolni rendgenogram pluća bez promjene. U laboratorijskim nalazima perzistira ubrzana SE, blaža leukocitoza i normocitna anemija (Hb 116 g/L). Tumorski biljezi uključujući i PSA bili su uredni, perzistira monoklonska gamapatija (IgM tip kappa), snižena C4 komponenta komplementa (<0.016, r.v. 0.1-0.4 g/L), dok krioglobulini nisu prisutni. Obradom (scintigrafija kosti, UZV trbuha) bez znakova diseminacije maligne bolesti. Učinjena je kirurška amputacija suhih nekrotičnih falangi 2. i 4. prsta lijeve šake uz postoperativno antibiotsko liječenje te postupno cijeljenje rana. Bolesnik je ponovno primljen na Kliniku u ožujku 2013. godine zbog opće slabosti, gubitka apetita te pogoršanja artralgijske. Učinjen kontrolni EGD i biopsije promjena sluznice želuca, a prema PHD-nalazu dijagnosticiran adenokarcinom želuca. Tijekom ovog boravka ponovno su prisutni krioglobulini tip II., uz sniženu C4 komponentu komplementa. U svibnju 2013. obrađen na Zavodu za gastroenterologiju naše Klinike, nisu nađene tumorske presadnice te je bolesnik premješten na Kliniku za kirurgiju radi daljnjeg liječenja. Postoperativno, dolazi do kliničkog pogoršanja, pojave novih digitalnih nekroza na rukama i nogama, razvoja purpura po trupu i udovima te ubrzo i smrtnog ishoda pod slikom višesustavnog organskog zatajenja.

## RASPRAVA

U ovom radu prikazali smo 75-godišnjeg bolesnika s novonastalom digitalnom ishemijom i nekrozom, purpuraom te miješanom krioglobulinemijom, a u kojeg su

## Tablica 1. Podjela vaskulitisa usvojena 2012. godine na međunarodnom sastanku u Chapel Hillu

Table 1 2012. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides

<b>Vaskulitis velikih krvnih žila / Large vessel vasculitis</b>
Takayasuov arteritis / <i>Takayasu arteritis</i> Gigantocelularni vaskulitis / <i>Giant cell arteritis</i>
<b>Vaskulitis srednje velikih krvnih žila / Medium vessel vasculitis</b>
Polyarteritis nodosa (PAN) Kawasakijeva bolest / <i>Kawasaki's disease</i>
<b>Vaskulitis malih krvnih žila / Small vessel vasculitis</b>
<b>Vaskulitis povezan s protutijelima ANCA / ANCA antibodies associated Vasculitis</b>
- Mikroskopski poliangiitis (MPA) / <i>Microscopic polyangiitis</i> - Granulomatoza s poliangiitisom (GPA, Wegenerova granulomatoza) / <i>Granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's granulomatosis)</i> - Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA, Churg Straussova bolest) / <i>Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, Churg Strauss disease)</i>
<b>Vaskulitis povezan s odlaganjem imunokompleksa / Vasculitis associated with immune complex deposition</b>
- Bolest protutijela protiv glomerularne bazalne membrane (anti-GBM) / <i>Antiglomerular basement membrane antibodies disease</i> - Krioglobulinemični vaskulitis / <i>Cryoglobulinemic vasculitis</i> - Vaskulitis povezan s IgA (Henoch-Schönlein) / <i>Vasculitis associated with IgA (Henoch-Schönlein)</i> - Hipokomplementemični urtikarijalni vaskulitis (HUV), vaskulitis s antiC1q protutijelima / <i>Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV), vasculitis with antiC1q antibodies</i>
<b>Vaskulitis različito velikih krvnih žila / Different size vessel vasculitis</b>
Behçetova bolest / <i>Behçet's disease</i> Coganov sindrom / <i>Cogan's syndrome</i>
<b>Vaskulitis jednog organa / Single organ vasculitis</b>
Kožni leukocitoklastični angiitis / <i>Cutaneous leukocytoclastic angiitis</i> Kožni arteritis / <i>Cutaneous arteritis</i> Primarni arteritis središnjeg živčanog sustava / <i>Primary central nervous arteritis</i> Izolirani aortitis / <i>Isolated aortitis</i> Ostali / <i>other</i>
<b>Vaskulitis udružen sa sustavnom bolešću / Vasculitis associated with systemic disease</b>
Lupusni Vasculitis / <i>Lupus vasculitis</i> Reumatoidni vaskulitis / <i>Rheumatoid vasculitis</i> Sarkoidni vaskulitis / <i>Sarcoid vasculitis</i> Ostali/other
<b>Vaskulitis s vjerojatno poznatom etiologijom (sekundarni) / Vasculitis associated with probable etiology (secondary)</b>
Krioglobulinemični vaskulitis povezan s hepatitisom C / <i>Hepatitis C virus – associated cryoglobulinemic vasculitis</i> Vaskulitis povezan s hepatitisom B / <i>Hepatitis B virus – associated vasculitis</i> Aortitis povezan s sifilisom / <i>Syphilis – associated aortitis</i> Vaskulitis s odlaganjem imunokompleksa povezan s primjenom lijekova / <i>Drug – associated immune complex vasculitis</i> Vaskulitis udružen s protutijelima ANCA povezan s primjenom lijekova / <i>Drug – associated ANCA-associated Vasculitis</i> Vaskulitis povezan s malignomima / <i>Cancer – associated vasculitis</i> Ostali sekundarni vaskulitisi / <i>Other secondary vasculitides</i>

dijagnosticirana dva solidna tumora (karcinom prostate i želuca). Bolesnici sa sistemnim autoimunim bolestima kao što je Sjogrenov sindrom mogu imati miješanu krioglobulinemiju te povećan rizik za razvoj B-staničnih limfoma (8). Naš bolesnik je prije desetak godina liječen zbog

limfoma želuca MALT te Sjogrenova sindroma. Nadalje, u bolesnika s malignim bolestima, naročito s hematološkim malignomima, mogu se javiti razni oblici vaskulitisa (9), dok je rjeđa povezanost solidnih tumora i vaskulitisa (10). Opisano je 15 bolesnika u kojih se unutar godine dana javio vaskulitis i solidni tumor, većinom starije životne dobi (srednja dob 72,5 godina), a najčešći malignomi bili su karcinomi mokraćnog trakta, pluća i probavnog trakta (11). Nadalje, analizirani su podaci 238 bolesnika sa simptomatskom krioglobulinemijom unatrag 30 godina te se kao najčešći uzroci smrti navode bolesti jetara (uključujući karcinome jetara), limfomi i mijeloproliferativne bolesti te kardiovaskularni događaji. Rjeđi uzroci smrti bili su sepsa, neurološki sindromi, nefropatije, maligne bolesti i vaskulitis (12). Digitalna ishemija povezana je s malignomom (uglavnom solidnih tumora) u 0,07 % slučajeva. Vaskulitis je samo jedan od patofizioloških mehanizama, dok i drugi čimbenici mogu biti uključeni:

simpatička hiperaktivnost, pojačana viskoznost ili koagulacija, sekrecija tumorskih vazoaktivnih tvari, kemoterapija. Rak probavnog trakta (jednjaka, želuca, tankog crijeva ili kolona) pronađen je u jedne trećine bolesnika. Digitalna ishemija nestala je nakon uspješnog liječenja malignoma u 50 % bolesnika koji su postigli potpunu remisiju bolesti (13-14). Opisan je bolesnik s gangrenom prstiju šaka i stopala kao posljedica krioglobulinemije u kojeg je obradom dokazan multipli mijelom (15). U našeg bolesnika bila je riječ o miješanoj krioglobulinemiji s razvojem digitalnih nekroza kao posljedica paraneoplastičkog imunogenog procesa u sklopu malignoma čak dva solidna organa. Unatoč imunosupresivnom liječenju te liječenju osnovne maligne bolesti, došlo je do smrtnog ishoda. Stoga se nameće zaključak da kronični ili perzistentni vaskulitis s lošim odgovorom na terapiju, naročito u starijih bolesnika, može upućivati na suspektne maligni procese.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## LITERATURA

1. Anic B. Nova klasifikacija vaskulitisa. *Lijec Vjesn.* 2014;136(7-8):226-8.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, i sur. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
3. Kaliterna DM, Perkovic D. Sindrom vaskulitisa - Uvod. *Lijec Vjesn.* 2014;136(7-8):224-5.
4. Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(8):1234-42.
5. Minopetrou M, Hadziyannis E, Deutsch M, i sur. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(5):698-703.
6. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012;379(9813):348-60.
7. Takada S, Shimizu T, Hadano Y, i sur. Cryoglobulinemia (review). *Mol Med Rep.* 2012;6(1):3-8.
8. Perez-Alamino R, Espinoza LR. Non-infectious cryoglobulinemia vasculitis (CryoVas): update on clinical and therapeutic approach. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(5):420.
9. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(5):433-41.
10. Kurzrock R, Cohen PR, Markowitz A. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1994;154(3):334-40.
11. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Perez-Bocanegra C, i sur. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol.* 2008;35(2):294-304.
12. Saccardo E, Novati P, Sironi D, Castelnovo L, Rinaldi G, Monti G. Causes of death in symptomatic cryoglobulinemia: 30 years of observation in a Department of Internal Medicine. *Dig Liver Dis.* 2007;39 (Suppl 1):S52-4.
13. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, i sur. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum.* 2007;57(8):1473-80.
14. Peschken CA, Walker SL, El-Gabalawy HS, Dancia S. Digital necrosis as a paraneoplastic syndrome. *J Clin Rheumatol.* 1997;3(6):339-42.
15. Vacula I, Ambrozy E, Makovnik M, Stvrtina S, Babal P, Stvrtinova V. Cryoglobulinemia manifested by gangraene of almost all fingers and toes. *Int Angiol.* 2010;29(6):560-4.