23

Skórne manifestacje zaburzeń hematologicznych – krioglobulinemia, kriofibrynogemia, plamice

Aleksandra Rek, Andrzej Kaszuba

Wprowadzenie

Zapalenie naczyń to niejednorodna grupa schorzeń, których wspólną cechą jest proces zapalny w obrębie ściany naczyń krwionośnych, doprowadzający do ich uszkodzenia. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia lub zamknięcia światła naczyń, upośledzenia przepływu krwi i niedokrwienia tkanek oraz narządów zaopatrywanych przez zmienione chorobowo naczynia. Proces patologiczny może zajmować naczynia różnego typu, kalibru i o różnym umiejscowieniu. Zazwyczaj zajęte są narządy o bogatym unaczynieniu. Przebieg schorzenia może być bardzo różny – od zmian samoograniczających się, poprzez zmiany dotyczące tylko naczyń zaopatrujących skórę, aż do procesu, który może zajmować wiele narządów, doprowadzając do ich niewydolności, a nawet do śmierci pacjenta. Zrozumienie tego zagadnienia było trudne ze względu na pokrywanie się klinicznych i histologicznych cech różnych rodzajów zapaleń naczyń. Ponadto nie ma patognomonicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, które były wysoce swoiste dla danego procesu zapalnego zajmującego naczynia, oraz brakuje odpowiednich badań laboratoryjnych. Wydaje się zatem, że posiadanie aktualnej wiedzy na ten temat jest istotne, aby prawidłowo ocenić pacjenta pod kątem możliwości współwystępowania innych chorób podstawowych, przewidzieć, jakie mogą być konsekwencje uszkodzenia poszczególnych naczyń i zaopatrywanych przez nie narządów, a także by wybrać optymalne leczenie.

Klasyfikacja zapalenia naczyń jest kontrowersyjna. W obecnie obowiązującym podziale zaproponowanym na konferencji ekspertów w Chapel Hill (USA) w 1994 r. przyjęto za kryterium kaliber naczynia objętego procesem zapalnym.

Klasyfikacja Chapel Hill zapaleń naczyń

- Zapalenia dużych naczyń:
  - olbrzymiokomórkowe zapalenie naczyń,
  - choroba Takayasu.
- Zapalenia naczyń średniej wielkości:
  - guzkowe zapalenie naczyń,
  - choroba Kawasakiego.
- Zapalenia małych naczyń:
  - ANCA-dodatnie,
  - zespół Churga-Strauss,
  - mikroskopowe zapalenie naczyń,
  - ziarniniakowatość Wegenera.

Związane z obecnością kompleksów immunologicznych:
  - zapalenie naczyń z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych,
  - zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią,
  - zapalenie naczyń związane z przeciwciałami IgA (dawniej choroba Schönleina-Henocha),
  - pokrzywkowe zapalenie naczyń z obniżonym stężeniem składowej C1q dopełniacza.
- Zapalenia różnych naczyń:
  - zapalenie naczyń w chorobie Behçeta,
  - zapalenie naczyń w zespole Cogana.
- Zapalenia naczyń dotyczące jednego narządu:
  - leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry,
  - zapalenie tętnic skóry,
  - pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego,
  - izolowane zapalenie aorty,
  - inne.
- Zapalenia naczyń w przebiegu chorób układowych:
  - toczniowego zapalenia naczyń,
  - reumatoidalnego zapalenia naczyń,
  - sarkoidalnego zapalenia naczyń,
  - inne.
- Zapalenie naczyń związane z prawdopodobną etiologią:
  - zapalenie naczyń z krioglobulinemią związane z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) (*hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis*),
  - zapalenie naczyń związane z zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B) (*hepatitis B virus-associated vasculitis*),
  - kiłowe zapalenie aorty,
  - zapalenie naczyń z odkładaniem kompleksów immunologicznych związane z lekami,
  - zapalenia naczyń indukowane lekami związane z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów (*antineutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA),
  - zapalenie naczyń związane z nowotworem złośliwym,
  - inne.

Poza klasyfikacją Chapel Hill pomocniczym kryterium może się okazać podział zapaleń naczyń na 2 grupy: pierwotne i wtórne – towarzyszące nowotworom złośliwym, innym układowym zapalnym chorobom tkanki łącznej oraz wywołane przez czynniki zakaźne i chemiczne. Pierwotne zapalenia naczyń stanowią odrębną, niejednorodną grupę chorób o nieznanej etiologii. Kryteria mają pomóc w zakwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej grupy, co powinno się przyczynić do poprawy postępowania z chorym i wpłynąć na lepsze wyniki leczenia.

Etiologia i patogeneza

Istnieje wiele dowodów klinicznych wskazujących na to, że większość zapaleń naczyń skóry, zwłaszcza tych zajmujących małe naczynia, jest związanych z obecnością krążących kompleksów immunologicznych (tab. 1).

Pomimo że czynnik, który prowokuje tworzenie kompleksów, może być różny w zależności od choroby, to odkładanie kompleksów immunologicznych w ścianie naczyń i następujące uaktywnienie kaskady procesu zapalnego jest podobne dla wszystkich typów tej grupy chorób. Po ekspozycji na określony antygen formowane są rozpuszczalne kompleksy antygen-przeciwciało, które mogą zostać zdeponowane w ścianie naczyń. To z kolei prowadzi do aktywacji układu dopełniacza, skutkując uwolnieniem wazoaktywnych białek (np. histaminy), rekrutacją limfocytów i uwolnieniem różnych cytokin zapalnych, czego konsekwencjami są: zniszczenie ściany naczynia, zwiększenie przepuszczalności ściany dla płynów (pokrzywka

Tabela 1. Zapalenia naczyń skóry

Średnica naczynia	Klasyfikacja	Podklasyfikacja
Małe naczynia	Plamica Schönleina-Henocha	
	Ostry niemowlęcy obrzęk krwotoczny (AHEI)	
	Erythema elevatum diutinum	
	Pokrzywka naczyniowa	
Naczynia małe i średnie	Związane z krioglobulinemią	
	ANCA-dodatnie	Ziarniniakowatość Wegenera
		Choroba Churga-Strauss
		Mikroskopowe zapalenie naczyń
	Wtórne zapalenia naczyń	Infekcyjne zapalenie naczyń związane z nowotworem złośliwym
		Zapalenie naczyń w przebiegu chorób układowych
		Polekowe zapalenie naczyń
Średnie	Guzkowe zapalenie tętnic Zapalenie tętnic skóry	

AHEI – *acute hemorrhagic edema of infancy*; ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) – przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów.

naczyniowa), dla erytrocytów (plamica) i niedokrwienie (martwica lub owrzodzenie).

W zapaleniach naczyń związanych w przeciwciałami ANCA patogeneza jest odmienna. ANCA są autoprzeciwciałami skierowanymi przeciwko cytoplazmie neutrofilów i można je podzielić na postawie badania immunofluorescencji pośredniej na:

- c-ANCA – (typ cytoplazmatyczny), dla których antygenem jest proteinaza 3 (*PR3*),
- p-ANCA – (typ okołojądrowy), dla których antygenem jest mieloperoksydaza (*MPO*),
- a- ANCA – atypowe.

Cytokiny prozapalne, takie jak TNF-α oraz interleukina 1, które są uwalniane w miejscowej lub uogólnionej reakcji zapalnej, powodują przemieszczenie cytoplazmatycznych enzymów (PR3 i MPO) na powierzchnię komórek neutrofilów. To z kolei umożliwia tym antygenom związanie przeciwciał ANCA, co aktywuje neutrofile i zwiększa ich przyleganie do komórek śródbłonka, powodując uszkodzenie naczyń.

W rozwój procesu zapalnego w obrębie naczyń może być zaangażowanych wiele różnych czynników, a lista związanych z nimi stanów jest podobna dla wszystkich typów zapaleń naczyń, dotyczy czynników infekcyjnych, leków, nieprawidłowości białek układu dopełniacza i chorób zapalnych. Również genetyczne predyspozycje mogą odgrywać pewną rolę w wybranych typach zapaleń naczyń – dotyczą zwłaszcza niedoboru składowych dopełniacza, a także polimorfizmu cytokin zapalnych, takich jak IL-8 i IL-1. Szacuje się, że ok. 20% przypadków zapaleń naczyń ma związek z przyjmowanymi lekami.

Skutki toczącego się procesu zapalnego dotyczą naczyń o różnych średnicach, zatem obraz kliniczny może być bardzo różnorodny, chociaż wydaje się, że najczęstszym typem jest zapalenie małych naczyń. Niektóre leki, takie jak: allopurynol, hydralazyna, sulfasalazyna, propylotiouracyl, tiamazol, penicylamina czy minocyklina, mogą indukować zapalenia naczyń związane z przeciwciałami ANCA. Ostatnie doniesienia wykazały również, że wywoływane lekami zapalenie naczyń dotyczące naczyń małego kalibru jest często związane z obecnością nacieków eozynofilowych w skórze.

Częstość współwystępowania układowego lub ograniczonego do skóry zapalenia naczyń z nowotworem złośliwym u osób dorosłych szacuje się na 2,5-5%. Paraneoplastyczne zapalenia

naczyń występują częściej w nowotworach hematologicznych niż w guzach litych. Zmiany o charakterze zapalenia naczyń mogą się pojawić przed rozpoznaniem choroby nowotworowej, równolegle z nim lub po jego ustaleniu. Ponadto, rozwój zapalenia naczyń może być również związany z procesem wznowy nowotworu.

W przypadku zapaleń naczyń ograniczonych do skóry w mniej więcej połowie przypadków można ustalić czynnik wywołujący (tab. 2).

Choroby reumatyczne mogą być związane z zajęciem naczyń małego lub średniego kalibru, co stanowi ok. 12% przypadków skórnych zapaleń naczyń – występujących najczęściej w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego, reumatoidalnego zapalenia stawów i zespołu Sjögrena.

Zapalenie małych naczyń

Obraz kliniczny

Zapalenie małych naczyń dotyczy głównie małych tętnic, tętniczek, kapilar i żyłek. Mogą być również zajęte tętnice i żyły średniego kalibru. Zmiany skórne w przebiegu tego typu zapalenia mają charakter pokrzywkowaty lub wyczuwalnej palpacyjnie plamicy (*palpable purpura*). Mogą się również pojawić wykwity o charakterze pęcherzyków i pęcherzy, zmiany krostowe, martwicze lub o charakterze owrzodzeń, ale występują rzadziej. Zmiany plamicze najczęściej lokalizują się na kończynach dolnych, z kolei zmiany o charakterze pokrzywkowatym są zazwyczaj uogólnione i – w odróżnieniu od typowych zmian pokrzywkowych – mają tendencję do znacznie dłuższego ustępowania z pozostawieniem sinych przebarwień, częściej też dają dolegliwości o typie uczucia pieczenia niż świądu.

Ok. 40-50% pacjentów ze skórną postacią zapalenia małych naczyń nie podaje żadnych dolegliwości ogólnych. U chorych z plamicą Schönleina-Henocha takie objawy jak bóle brzucha, obrzęki i bóle stawów czy związane z zajęciem nerek, występują często. Schorzenie to dotyczy zazwyczaj dzieci, ale może się pojawić również u dorosłych.

Kolejnym przykładem zapalenia małych naczyń ze współistniejącymi objawami ogólnymi jest pokrzywka naczyniowa. Pacjenci z tym schorzeniem, zwłaszcza mający obniżone stężenie dopełniacza, mogą się skarżyć na takie dolegliwości jak: stany podgorączkowe, bóle stawów, obrzęk naczynioruchowy, bóle brzucha oraz objawy obturacyjnej choroby płuc.

W przebiegu zapalenia małych naczyń prawie każdy narząd może być zajęty przez proces zapalny. Możliwe objawy ze strony układu pokarmowego to: kolkowe bóle brzucha, krwawienie, owrzodzenia i perforacje przewodu pokarmowego. Zajęcie układu oddechowego może się objawiać zapaleniem opłucnej, tworzeniem się wysięków do jamy opłucnowej (zwłaszcza u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym), guzków oraz jam w miąższu płucnym. Objawy ze strony układu nerwowego mogą obejmować neuropatię, bóle głowy czy nawet krwotok wewnątrzczaszkowy. U pacjentów z zapaleniem małych naczyń rzadziej mogą się pojawić objawy zapalenia trzustki lub zapalenie mięśnia sercowego.

Rokowanie w zapaleniu naczyń skóry jest uzależnione od tego, czy i w jakim stopniu narządy wewnętrzne są zajęte przez proces chorobowy. U pacjentów z plamicą Schönleina-Henocha zajęcie nerek występuje u ok. 50-80% osób dorosłych, rzadziej u dzieci. Szacuje się, że schyłkowe stadium choroby nerek dotyczy ok. 10-20% dorosłych pacjentów z tą dermatozą. Zmiany plamicze występujące powyżej poziomu talii, przyspieszone OB, gorączka i zachorowanie w dorosłym wieku są związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań nerkowych. Długoterminowe obserwacje kobiet z plamicą Schönleina-Henocha sugerują, że nadciśnienie tętnicze i proteinuria mogą komplikować w przyszłości przebieg ciąży. U większości pacjentów, u których zapalenie naczyń zostało sprowokowane infekcją lub przyjęciem leku, choroba ma zazwyczaj przebieg samoograniczający się.

Zapalenie średnich naczyń

Obraz kliniczny

Zapalenie średnich naczyń dotyczy głównie tętniczek i tętnic. U pacjentów z tym typem schorzenia może równocześnie występować

Tabela 2. Wtórne zapalenia naczyń

Związek z zapaleniem naczyń	Szacowana częstość występowania	Czynnik wywołujący/chorobotwórczy
Infekcje	15-20%	**Bakterie:** Paciorkowce B-hemolizujące z grupy A; Gronkowiec złocisty Prątki trądu Prątki gruźlicy Riketsje Krętki (np. krętek blady)
		Wirusy: Wirus zapalenia wątroby typu A, B i C Wirus opryszczki Wirus półpaśca Wirus grypy HIV/AIDS
		Grzyby: *Candida albicans* Mukormykoza
		Pierwotniaki: Zarodziec malarii
		Pasożyty: *Schistosoma haematobium* *Schistosoma mansoni* Onchocerkozy
Związane z nowotworami	2-5%	Paraproteinemia Zaburzenia limfoproliferacyjne
Związane z chorobami autoimmunologicznymi	15-20%	Sarkoidoza Zapalne choroby jelit Choroby tkanki łącznej
Związane z ekspozycją na leki	10-15%	NLPZ (kwas acetylosalicylowy) Insulina Allopurynol Antybiotyki (penicyliny, sulfonamidy, chinoliny, streptomycyna) Streptokinaza Hydantoina Tamoksifen Chinina Surowice Doustne środki antykoncepcyjne Fenotiazyna Fenylobutazon Retinoidy Tiazydy Szczepionki przeciwko grypie Inhibitory leukotrienów Witaminy Interferony Suplementy diety

zapalenie małych naczyń skóry, co niekiedy utrudnia odpowiednią klasyfikację.

Do skórnych objawów zapalenia średnich naczyń zalicza się: *livedo reticularis*, zmiany martwicze, plamicze, owrzodzenia i zmiany guzkowe. W tym typie zapaleń wyróżnia się następujące jednostki: guzkowe zapalenie naczyń, zapalenia naczyń związane z przeciwciałami ANCA, krioglobulinemię i zapalenie naczyń związane z chorobami reumatycznymi.

Klasyczna postać guzkowego zapalenia naczyń może zajmować wiele układów i przyczyniać się do zwiększenia śmiertelności osób, u których pojawiło się to schorzenie. Zmiany na skórze występują u 40-50% pacjentów z guzkowym zapaleniem tętnic i mają najczęściej charakter plamicy uniesionej, *livedo reticularis*, guzków, zmian martwiczych, owrzodzeń i zaniku białego. Proces chorobowy spośród narządów wewnętrznych często zajmuje nerki, co może w konsekwencji prowadzić do ich niewydolności i/lub rozwoju nadciśnienia tętniczego. Objawy, takie jak zapalenie stawów, osłabienie mięśni i obwodowa neuropatia, również występują dość często. Zmiany chorobowe mogą być ograniczone do skóry (skórna postać guzkowego zapalenia naczyń), jednakże ta postać jest często związana z współwystępowaniem gorączki i ze zmianami w układzie nerwowym (zwłaszcza o typie *mononeuritis multiplex*) w obrębie zajętych przez proces zapalny kończyn. Klasyczna postać skórnego guzkowego zapalenia naczyń objawia się zmianami typu *livedo reticularis* ze współistniejącymi ogniskami martwiczymi i guzkami.

Manifestacje skórne

Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami ANCA dotyczy przeważnie naczyń małego i średniego kalibru, wobec czego manifestacje skórne są podobne. Zalicza się tu ziarniniakowatość Wegenera, zespół Churga-Strauss i mikroskopowe zapalenie naczyń. Charakteryzują się one zajęciem zarówno skóry, jak i narządów wewnętrznych, w większości przypadków są związane z obecnością przeciwciał ANCA. Występowanie przeciwciał przeciwko proteinazie 3 (c-ANCA/PR3-ANCA) jest wysoce swoiste dla ziarniniakowatości Wegenera (75-80%). Ich miano koreluje z aktywnością procesu zapalnego oraz odpowiedzią na leczenie. Przeciwciała przeciwko mieloperoksydazie (p-ANCA/MPO-ANCA) występują z kolei w zespole Churga-Strauss (50-60%) i mikroskopowym zapaleniu naczyń (50-60%). Wykazano częstsze zajęcie kości, płuc, dróg oddechowych oraz nacieki okołonaczyniowe u chorych z PR-3-ANCA, natomiast u osób z MPO-ANCA dochodzi do częstszego zajęcia nerek i skóry. Należałoby podkreślić, że przeciwciała ANCA nie są specyficzne wyłącznie dla zapaleń naczyń związanych z ich obecnością, ponieważ mogą pojawiać się również w organizmie jako odpowiedź na stosowane leki, w zapalnych chorobach jelit, reumatoidalnym zapaleniu stawów, toczniu rumieniowatym układowym (*systemic lupus erythematosus* – SLE) i autoimmunologicznych chorobach wątroby.

Krioglobulinemia

Krioglobulinemia jest schorzeniem układowym o charakterze leukocytoklastycznego zapalenia naczyń, charakteryzującym się występowaniem we krwi krążących przeciwciał zwanymi krioglobulinami, które ulegają odwracalnej precypitacji (wytrącaniu) w warunkach temperatury < 37°C i ponownemu rozpuszczeniu po ogrzaniu (patrz rozdział 26).

Wyróżnia się 3 typy krioglobulin:

- typ I – jednoskładnikowy, monoklonalny,
- typ II – mieszany, poliklonalno-monoklonalny,
- typ III – mieszany, poliklonalny (stanowi ok. 50% wszystkich krioglobulinemii).

Krioglobuliny składają się głównie z monoklonalnych immunoglobulin klasy IgM lub IgG (typ I), monoklonalnych IgM (typ II) i poliklonalnych IgM (typ III), skierowanych przeciwko cząsteczkom poliklonalnej IgG.

Krioglobulinemia mieszana (typ II i III) może występować w postaci samoistnej (wówczas tło chorobowe nie jest znane) i w postaci wtórnej – w przebiegu innych chorób.

Kompleksy immunologicznej krioglobulin pojawiają się najczęściej w odpowiedzi na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (WZW C). Do innych przyczyn zapalenia naczyń związanego z krioglobulinami zalicza się zakażenie WZW B, HIV, zakażenia bakteryjne

Tabela 3. Wybrane jednostki chorobowe związane z krioglobulinami

Krioglobuliny	Choroby współistniejące
Typ I	Choroby mielo- i limfoproliferacyjne, takie jak: szpiczak mnogi, przewlekła białaczka szpikowa, makroglobulinemia Waldenströma
Typ II	Choroby mieloproliferacyjne i limfoproliferacyjne, WZW C, WZW B, HIV, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena
Typ III	SLE, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, choroby zakaźne: mononukleoza zakaźna, zakażenie CMV, pierwotna marskość żółciowa wątroby

CMV – wirus cytomegalii; SLE (*systemic lupus erythematosus*) – toczeń rumieniowaty układowy; WZW – wirusowe zapalenie wątroby.

lub pasożytnicze. Krioglobuliny wykrywa się również w chorobach hematologicznych, takich jak szpiczak mnogi, chłoniaki B-komórkowe, a także w układowych chorobach tkanki łącznej: reumatoidalnym zapaleniu stawów, toczniu rumieniowatym układowym, zespole Sjögrena czy twardzinie układowej (tab. 3).

Zapalenie naczyń w przebiegu krioglobulinemii ma charakter autoimmunologiczny. Wykazano, że złogi immunoglobulin w ścianach naczyń krwionośnych pacjentów z krioglobulinemią są zbudowane z takich samych składników jak krążące krioglobuliny. Kompleksy immunoglobulin odkładają się w naczyniach krwionośnych, uszkadzając je na drodze klasycznej aktywacji dopełniacza, co w konsekwencji powoduje migrację leukocytów do tkanek okołonaczyniowych. Objawy kliniczne pojawiają się również w wyniku zwykłej okluzji światła naczyń, skutkując niedokrwieniem tkanek w obszarach zaopatrywanych przez te naczynia. Przyczyna wyżej wymienionych zaburzeń w samoistnej krioglobulinemii mieszanej jest nieznana. Wiadomo, że choroba częściej występuje u kobiet w średnim wieku i wiąże się z nadmierną aktywnością i/lub proliferacją limfocytów B, co predysponuje do ich ekspansji klonalnej i produkcji krioglobulin. Opisywane zostały również rodzinne odmiany krioglobulinemii oraz skojarzenia jej występowania z wrodzoną dysfunkcją dopełniacza.

Manifestacje skórne

W odróżnieniu od krioglobulinemii typu I, gdzie objawy związane są głównie z zespołem nadlepkości i zakrzepicą (martwica niedokrwienna palców, objaw Raynauda, *livedo reticularis*, bóle głowy, zaburzenia widzenia, zaburzenia neurologiczne), klinicznie krioglobulinemia mieszana (typ II i III) objawia się najczęściej triadą symptomów:

- plamica, która nie znika po uciśnięciu,
- bóle stawowe,
- uczucie osłabienia.

Manifestacje skórne występują prawie u wszystkich pacjentów i często o wiele lat mogą wyprzedzać pojawienie się objawów dotyczących innych narządów. Typowo są to zmiany o charakterze plamicy (ponad 90% przypadków) zlokalizowane najczęściej na powierzchniach wyprostnych kończyn dolnych. Mogą przybierać postać od rumieniowatej plamicy, poprzez wykwity pokrzywkowe, sinicę, do krwotocznych strupów, zmian martwiczych, głębokich nadżerek i owrzodzeń. Dodatkowo typowe są: hiperpigmentacja (pozostająca w okresie remisji na uprzednio zmienionej chorobowo skórze) oraz nasilanie się zmian chorobowych pod wpływem zimna.

Dolegliwości stawowe u pacjentów z krioglobulinemią mieszaną w ponad 70% dotyczą najczęściej stawów śródręczno-paliczkowych, międzypaliczkowych bliższych, kolanowych, nadgarstkowych, ale mogą również (rzadziej) objawiać się jako zapalenie jednego dużego stawu. Charakterystyczne jest ich nasilanie się pod wpływem zimna. Ze strony innych układów mogą występować objawy neuropatii obwodowej pod postacią uczucia drętwienia, bólu, pieczenia kończyn dolnych, nasilające się zazwyczaj w godzinach nocnych. Podobnie jak w przypadku innych chorób z grupy zapaleń małych naczyń – w zapaleniu naczyń związa-

nym z krioglobulinemią może dojść również do zajęcia nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek), a także układu oddechowego (duszność, kaszel, zapalenie opłucnej).

Kriofibrynogemia

Kriofibrynogen jest osoczowym białkiem składającym się z fibryny, fibrynogenu i fibronektyny, które może ulegać odwracalnemu wytrącaniu w niskich temperaturach lub tworzyć skrzepy w połączeniu z trombiną. Kriofibrynogemia może występować w postaci samoistnej lub wtórnej, zwykle w przebiegu chorób nowotworowych, infekcyjnych, tkanki łącznej lub chorób zakrzepowo-zatorowych. Zmiany skórne u chorych z kriofibrynogemią mają zazwyczaj postać nawracających, drobnych, bolesnych owrzodzeń zlokalizowanych najczęściej na skórze podudzi i stóp. Często towarzyszą im niewyczuwalne palpacyjnie zmiany plamicze. Owrzodzenia goją się z pozostawieniem charakterystycznych gwiaździstych blizn koloru kości słoniowej.

Histopatologia

W krioglobulinemii typu I we wczesnych zmianach chorobowych obecne są wewnątrznaczyniowo amorficzne, kwasochłonne białka, które składają się głownie z wytrąconych krioglobulin. Często uwidocznić można także niezapalne ogniska zakrzepicy z cechami martwicy skóry lub krwawienia.

Biopsja skóry w krioglobulinemii mieszanej najczęściej wykazuje cechy leukocytoklastycznego zapalenia naczyń (50%), zapalnej lub niezapalnej plamicy, niezapalnych hialinowych zakrzepów oraz stadiów zejściowych stanu zapalnego.

Diagnostyka różnicowa

Różnicowanie zależy od rodzaju objawów chorobowych. W przypadku mieszanej krioglobulinemii z objawami leukocytoklastycznego zapalenia naczyń diagnostyka różnicowa powinna w pierwszej kolejności obejmować inne martwicze zapalenia naczyń. Jeżeli dominują objawy związane z okluzją światła naczyń, należy w różnicowaniu wziąć pod uwagę takie jednostki chorobowe jak: kriofibrynogemia, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, zakrzepowa plamica małopłytkowa, nocna napadowa hemoglobinuria czy martwica skóry indukowana heparyną lub warfaryną.

Zapalenia naczyń w przebiegu chorób tkanki łącznej

Zapalenia naczyń w przebiegu chorób tkanki łącznej mogą się pojawić w przebiegu takich jednostek chorobowych jak: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena, twardzina czy zapalenie skórno- i wielomięśniowe. U pacjentów cierpiących z powodu SLE mogą występować różne typy zapaleń naczyń. Zapalenie naczyń małego kalibru ograniczone do skóry jest najczęstsze. Typowo objawia się zmianami o typie plamicy, zlokalizowanymi głównie na skórze kończyn dolnych lub, mniej powszechnie, tkliwymi palpacyjnie drobnymi wybroczynami bądź punktowatymi, bliznowatymi zagłębieniami na dłoniowej powierzchni rąk i opuszek palców.

Reumatoidalne zapalenie stawów może współistnieć z zapaleniem naczyń. Najczęściej objawia się wyczuwalną palpacyjnie plamicą, zmianami guzkowymi, owrzodzeniami i martwicą dotyczącą m.in. skóry palców rąk. Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy wysokim stężeniem czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF) a obecnością guzków reumatycznych. Czynniki niekorzystne rokowniczo w reumatoidalnym zapaleniu naczyń to współwystępowanie neuropatii oraz sytuacja, gdy objawy zapalenia naczyń są pierwszą manifestacją choroby układowej.

Zapalenie naczyń w przebiegu zespołu Sjögrena częściej współistnieje z zapaleniem stawów, obwodową neuropatią, zapaleniem naczyń w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, zespołem Raynauda i chorobami nerek.

Kolejną postacią zapalenia naczyń skóry, o której warto wspomnieć, jest *erythema elevatum diutinum* (EED). Etiopatogeneza jest niezna-

na. Klinicznie schorzenie objawia się obecnością czerwonofioletowych plam, grudek i guzków. Nasilenie zmian jest największe w miejscach powtarzalnych urazów, takich jak: łokcie, kolana, powierzchnia grzbietowa rąk i pośladki. EED wykazuje dość dobrą odpowiedź na leczenie dapsonem, podczas gdy inne rodzaje skórnych zapaleń naczyń mogą reagować na nie w mniejszym stopniu.

Diagnostyka różnicowa

Zmiany o charakterze plamiczym (wyczuwalne palpacyjnie lub nie) są najczęstszym objawem skórnych zapaleń małych naczyń. Plamica może również być objawem takich stanów, jak: małopłytkowość, zaburzenia krzepnięcia (koagulopatie) czy zaburzenia funkcji płytek krwi. Ponadto, jeżeli występują zmiany krostowe, należy również uwzględnić takie jednostki chorobowe, jak: rozsiane zakażenie wywołane przez gonokoki oraz zapalenie wsierdzia o etiologii bakteryjnej lub grzybiczej. Wyczuwalna palpacyjnie plamica może być też objawem chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem powstawania zatorów, takich jak: zatorowość cholesterolowa, zespół antyfosfolipidowy, śluzak lewego przedsionka serca, podostre bakteryjnie zapalenie wsierdzia. Grudkowe zmiany skórne w przebiegu w SLE, zapalenia skórno-mięśniowego, liszaja płaskiego czy związane z ekspozycją na leki mogą przypominać wyglądem wykwity w przebiegu skórnego zapalenia naczyń i wymagają wówczas wykonania biopsji.

Diagnostyka

Biopsja zmian skórnych odgrywa zasadniczą rolę w diagnostyce zapaleń naczyń. U pacjentów, u których występują zmiany plamicze zlokalizowane na kończynach dolnych bez współistniejących objawów narządowych, można odroczyć wykonanie biopsji ze zmian, natomiast zaleca się ponowną ocenę przebiegu choroby w ciągu 2-3 tygodni. Biopsja skóry jest bezwzględnie wskazana w przypadku chorych ze zmianami rozsianymi, o ostrym przebiegu (obecność owrzodzeń, guzków) i uporczywym czasie trwania oraz w przypadku współwystępowania objawów narządowych. Istotnym zagadnieniem jest również czas wykonania biopsji z wykwitów chorobowych, ponieważ zmiany, które utrzymują się dłużej niż 24-48 godz., często prezentują mniej specyficzne cechy histologiczne. W przypadku zmian uniesionych, w przebiegu zapaleń małych naczyń zaleca się biopsję sztancową. Biopsje wycinające są również często wykonywane, zwłaszcza w przypadku diagnostyki zapaleń naczyń średniego kalibru. Ostatnie badania pokazują, że w przypadku zmian o charakterze owrzodzeń pobieranie wycinka ze środkowej części owrzodzenia zwiększa szanse na znalezienie naczynia objętego procesem chorobowym. W zmianach typu *livedo reticularis* powinno się uzyskiwać bioptat z białego, centralnego obszaru *livedo*, ponieważ zmiany rumieniowe są wynikiem przekrwienia żylnego spowodowanego toczącym się procesem zapalnym w obrębie zajętych naczyń tętniczych.

Po ustaleniu rozpoznania histopatologicznego należy uwzględnić, czy występują objawy zajęcia innych układów i narządów niż skóra, a także rozważyć inne potencjalne choroby/stany, które mogą współistnieć z danym typem zapalenia naczyń.

Wstępne postępowanie z pacjentem, u którego występują zmiany o typie zapalenia naczyń, przedstawiono w tabeli 4.

Plamice

Plamica jest następstwem przenikania czerwonych krwinek przez ściany naczyń krwionośnych do skóry właściwej i błon śluzowych. Może być spowodowana przyczynami hematologicznymi, uszkodzeniem naczyń (w tym zapaleniem naczyń) lub wzrostem ciśnienia w naczyniach żylnych (zagadnienie to zostało szerzej omówione w rozdziale 26.).

Podstawowymi wykwitami są petocje (petechie), czyli drobne, punkcikowate ogniska krwawienia o średnicy 4 mm lub mniejsze. W przypadkach o cięższym przebiegu petechie mogą się zlewać w większe ogniska, tworząc wybroczyny, które mają charakter ciemnych czerwononiebieskich, fioletowych lub czarnoniebieskich plam, zwykle o średnicy ok. 1-1,5 cm.