

# Vasculiti crioglobulinemiche

D. Saadoun, A.-C. Desbois

*Le vasculiti crioglobulinemiche sono delle vasculiti sistemiche legate a depositi vascolari di complessi immuni secondari alla presenza di crioglobulina. Le crioglobuline sono immunoglobuline (Ig) che hanno la proprietà di precipitare a freddo e di solubilizzarsi nuovamente quando riscaldate. Differiscono a seconda del loro tipo, della loro composizione e della loro presentazione clinica. Le crioglobuline di tipo I sono composte da un'Ig monoclonale, mentre le crioglobuline II e III (dette "miste") sono scomposte o da un'Ig monoclonale associata a Ig policlonali (tipo II) o unicamente da Ig policlonali (tipo III). Le cause delle crioglobulinemie sono diverse a seconda del tipo di crioglobuline. Le crioglobuline di tipo I sono legate o a un'emopatia (linfoma, mieloma) o a una monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Le crioglobuline miste sono più spesso associate all'epatite C e, meno frequentemente, a malattie autoimmuni (lupus, sindrome di Gougerot-Sjögren) o a un'emopatia linfoide. Le principali manifestazioni cliniche comprendono segni generali (astenia, febbre, ecc.), segni cutanei (porpora, sindrome di Raynaud, necrosi cutanea) e lesioni articolari, neurologiche (polineuropatia) e renali (glomerulonefrite membranoproliferativa). Le lesioni renali, neurologiche e, più raramente, cardiache e digestive costituiscono la gravità della malattia. La gestione terapeutica si basa principalmente sul trattamento della causa (trattamento dell'emopatia, ecc.) della crioglobulina, associato a misure sintomatiche (evitare il freddo, analgesici, ecc.). Le crioglobuline associate all'epatite C richiedono l'eradicazione del virus, vero e proprio "trigger" della vasculite e la somministrazione dell'anticorpo anti-CD20 nelle forme gravi. Il trattamento delle crioglobuline miste non infettive non è ben codificato, ma spesso si affida a una terapia corticosteroidica associata a un immunosoppressore o all'anticorpo anti-CD20.*

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

**Parole chiave:** Vasculite; Crioglobulina; Epatite C; Emopatia; Lesione renale; Porpora; Neuropatia

## Struttura dell'articolo

■ <b>Introduzione, definizione</b>	1
Classificazione clinicoimmunologica	1
Evidenziazione della crioglobulinemia	2
■ <b>Vasculiti crioglobulinemiche: presentazione clinica</b>	2
Lesioni cutanee	2
Lesioni articolari	2
Lesioni renali	2
Lesioni neurologiche periferiche	3
Altre manifestazioni molto più rare	3
■ <b>Anomalie laboratoristiche</b>	3
■ <b>Eziologie delle crioglobuline</b>	3
Crioglobulinemie di tipo I	3
Crioglobulinemie miste, di tipo II o III	4
■ <b>Fisiopatologia</b>	4
■ <b>Evoluzione e trattamento</b>	5
Crioglobulinemie di tipo I	5
Crioglobulinemie miste	5

## ■ Introduzione, definizione

Le crioglobulinemie sono definite dalla presenza persistente nel siero di immunoglobuline (Ig) che hanno la proprietà di precipitare a freddo e di solubilizzarsi nuovamente quando riscaldate. Questa definizione permette di distinguere le crioglobuline dalle altre crioproteine: i criofibrinogeni e le agglutinine a freddo.

## Classificazione clinicoimmunologica

Dal 1974, la classificazione di J.-C. Brouet<sup>[1]</sup> è la più utilizzata e si basa su un'analisi immunochimica delle crioglobulinemie che permette di definire tre tipi:

- le crioglobulinemie di tipo I sono composte da un'Ig monoclonale unica. Si tratta spesso di un'IgM o di un'IgG. I tassi sono, a volte, molto elevati, dell'ordine di diversi grammi per litro;
- le crioglobulinemie di tipo II sono composte da Ig policlonali associate a una o più componenti monoclonali. Il più delle volte, l'Ig monoclonale è un'IgM associata a delle IgG

policlonali (crioglobulinemia mista monoclonale). Isolata separatamente, nessuna di queste Ig precipita a freddo. L'IgM monoclonale può legarsi alla frazione Fc delle IgG e al loro frammento F(ab')<sub>2</sub>, che agisce come un fattore reumatoide. Queste numerose interazioni chimiche conferiscono una grande stabilità al complesso IgG-IgM. Questo complesso agisce come un complesso immune, poiché l'IgM è fissata al frammento Fc delle IgG policlonali, a loro volta legate a un antigene (per esempio, genoma virale dell'epatite C);

- le crioglobulinemie di tipo III sono composte unicamente da Ig policlonali e possono essere composte da un'associazione di IgM e IgG policlonali (crioglobulinemia mista policlonale). Sono frequenti e, a volte, rilevate in soggetti sani, a tassi modesti e di significato clinico incerto al di fuori di qualsiasi contesto particolare.

Questa classificazione immunochimica permette in parte di guidare la ricerca eziologica. Le crioglobulinemie di tipo I (25-35%) sono spesso associate a un'emopatia maligna linfoide B. Le crioglobulinemie miste (65-75%) sono associate alle emopatie linfoidi B, ma anche alle malattie autoimmuni e alle malattie infettive (in particolare quelle nel corso delle quali l'agente patogeno persiste a lungo nell'organismo, con una menzione speciale per il virus dell'epatite C [HCV]). Per alcune crioglobulinemie miste, non viene riscontrata alcuna causa e la crioglobulinemia è detta "mista essenziale" (15%).

## Evidenziazione della crioglobulinemia

L'evidenziazione di una crioglobulinemia richiede diverse importanti precauzioni. Per prevenire la formazione prematura del crioprecipitato, il prelievo ematico deve essere imperativamente inviato a 37 °C, fino al laboratorio, dove viene eseguita la centrifugazione a 37 °C. Una volta centrifugato, il siero è conservato al freddo a 4 °C per un periodo di otto giorni, in modo da non misconoscere un precipitato tardivo. Dopo averlo disciolto mediante riscaldamento, il crioprecipitato è purificato e il suo contenuto è separato mediante elettroforesi e, poi, tipizzato mediante immunoelettroforesi, consentendo la classificazione succitata. Le tecniche più sensibili come l'immunofissazione o immunoblotting (Western Blot) permettono un dosaggio ponderale delle Ig del precipitato. Il tasso di crioglobulinemia è spesso molto variabile nello stesso soggetto. Non vi è alcun parallelismo tra l'importanza dei segni clinici e la quantità di crioglobulina presente nel siero, anche se, in media, i pazienti sintomatici hanno tassi più elevati rispetto ai non sintomatici [2].

Il meccanismo di crioprecipitazione è poco conosciuto. Esso varia con alcuni parametri ambientali, come la concentrazione di Ig, il potenziale idrogeno (pH), la forza ionica, la temperatura, ma anche la carica elettrica direttamente in funzione delle sequenze di aminoacidi e dei componenti glucidici dell'Ig.

La caratterizzazione di una soglia patologica della crioglobulinemia è stata discussa a lungo. Le concentrazioni superiori a 50 mg/l sono considerate patologiche.

## ■ Vasculiti crioglobulinemiche: presentazione clinica

Le crioglobulinemie fanno parte delle vasculiti sistemiche da complessi immuni. Si tratta di una malattia prevalentemente femminile (due donne/un uomo), i cui sintomi iniziano tra il quarto e il quinto decennio senza particolari caratteristiche in funzione della razza. Inizialmente, i segni generali sono frequenti, con un'astenia importante. Una febbre inspiegabile, associata o meno a un'alterazione dello stato generale, può associarsi al quadro. Le varie manifestazioni cliniche, così come le loro frequenze, sono indicate nella **Tabella 1** [3,4].

### Lesioni cutanee

La porpora vascolare è spesso rivelatrice, evolvendo per puntate successive intermittenti, e inizia sempre agli arti inferiori,

**Tabella 1.**

Principali manifestazioni cliniche, laboratoristiche e patologiche associate alle crioglobulinemie in funzione del loro tipo immunochimico (I: monoclonali pure; II: miste con una componente monoclonale, III: policlonali miste) [3-5].

Tipo immunochimico	I	II-III HCV+	II-III HCV-
<b>Cute</b>			
Porpora	69%	77-90%	75%
Raynaud	30%	30-40%	26%
Ulcere/necrosi distale	28/27%	4-15/1-5%	16%
Orticaria da freddo	100%	10%	-
Livedo	13%	4-10%	4%
<b>Articolazioni</b>			
Artralgia/artrite	28%	53-80%	40%
Lesione neurologica			
Neuropatia periferica	44%	74%	52%
Lesione centrale	0%	6%	0%
Lesione renale	30%	32%	35%
Sindrome nefrosica	-	20%	-
Insufficienza renale	-	40%	-
Ipertensione arteriosa	-	40%	-
Lesione digestiva	0%	3-8%	5%
Lesione cardiaca		3%	2%
Lesione polmonare		3%	2%

HCV: epatite C.

potendo estendersi fino all'addome. Il tronco e gli arti superiori sono colpiti più raramente e il volto è rispettato. Insorge spesso durante i mesi invernali. Si tratta di una porpora non pruriginosa, infiltrata, di aspetto petecchiale o papulare, che può essere necrotica, soprattutto nelle crioglobulinemie di tipo I. Ogni puntata purpurica persiste per 3-10 giorni, lasciando, come sequela, un'iperpigmentazione brunastra. Le puntate possono essere scatenate dall'ortostatismo, dagli sforzi prolungati, dall'esposizione al freddo o, anche, da un trauma. Può anche assumere un aspetto violaceo, necrotico e doloroso, facendo temere l'evoluzione verso l'ulcera. Quest'ultima pone difficili problemi terapeutici.

L'orticaria da freddo è un'eruzione urticarioide sistemica, di evoluzione cronica, le cui placche restano fisse oltre le 24 ore, senza prurito e scatenata da un calo relativo della temperatura esterna o, anche, dal test del cubetto di ghiaccio sull'avambraccio.

Una sindrome di Raynaud e un'acrocianosi sono osservate nel 25% dei pazienti. Si possono anche osservare, in questo contesto, delle necrosi distali a livello degli arti superiori o inferiori.

### Lesioni articolari

Si tratta principalmente di artralgie che colpiscono le grandi articolazioni, mani e ginocchia e, più raramente, caviglie o gomiti, bilaterali e simmetriche, non deformanti e non migranti. Esse possono simulare una poliartrite reumatoide iniziale. Si riscontrano nel 50-75% dei pazienti e sono intermittenti e spesso inauziali. Le artriti vere sono possibili ma meno frequenti. La lesione vertebrale è molto più rara.

### Lesioni renali

La lesione renale è, di solito, ritardata e si manifesta con una proteinuria, un'ematuria microscopica o, a volte, un'insufficienza renale cronica moderata. Possono comparire una sindrome nefrosica spuria o una sindrome nefritica acuta; un'ipertensione arteriosa è frequente dopo la comparsa della nefropatia.

La lesione renale si osserva preferenzialmente nei pazienti con una crioglobulinemia di tipo II di cui la componente monoclonale è l'IgM kappa. Istologicamente, si tratta di una glomerulonefrite membranoproliferativa, alcune caratteristiche della quale permettono di sospettare la diagnosi: importante infiltrato ricco di monociti, voluminosi trombi intraluminari amorfi ed eosinofili,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3465027>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3465027>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)