

KRYSZYNA ZDROJOWY¹, ROMUALD ZDROJOWY², KATARZYNA SKÓRKOWSKA-TELICHOWSKA¹

Zapalenie naczyń w przebiegu raka nerki – opis przypadku

Vasculitis in Renal Cancer – Case Report

¹ Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Urologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Nowotwory mogą indukować układowe zapalenia naczyń o charakterze zmartwiającym bądź hiperergicznym, zwykle z patogenetycznym udziałem kompleksów immunologicznych. W pracy przedstawiono przypadek 57-letniego mężczyzny, u którego wystąpiła gwałtownie postępująca martwica palców, poprzedzona incydentami napaadowego błędnictwa i zamartwicy. Podczas badań diagnostycznych w kierunku zatorowości, trombofilii i układowych chorób tkanki łącznej ujawniono zmianę anatomiczną nerki. W badaniach wykazano wiele odchyśleń mogących towarzyszyć rakowi nerki, interpretacja pozostałych była niejednoznaczna z uwagi na współistniejące schorzenia internistyczne, w tym przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych ze zmianami troficznymi. Usunięcie zmiany anatomicznej spowodowało ustąpienie zaburzeń naczyniowo-ruchowych oraz całkowite wygojenie zmian martwicznych (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 2, 391–396).

Słowa kluczowe: nerka, rak nerki, zapalenie naczyń.

Abstract

Systemic vasculitis, necrotic or hyperergic, usually connected with pathogenic participation of immunologic complexes may induced different neoplasms. Herein the case of 57 years aged man, in which incidents of necrosis and rapid going finger pale followed by sudden progressed necrosis were observed. In diagnosing process in which thrombotic, thrombophilic and systemic collagenosis were taking into account, finally the anatomic kidney disorder was found. Many features characteristic for kidney cancer were found; some of them could be associated with other diseases eg. lower extremities chronic ischaemia with trophic changes. After radical nephrectomy all angiologic disorders disappeared and complete necrotic ulcers healing were achieved (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 2, 391–396).

Key words: kidney, kidney cancer, vasculitis.

Zapalenia naczyń (*vasculitis*) to proces kliniczno-patologiczny, wyrażający się zapaleniem i niekiedy martwicą, zwężeniem światła naczynia i niedokrwieniem tkanek zaopatrywanych przez to naczynie, powstaniem tętniaka lub sporadycznie pęknięciem naczynia. Układowe zapalenia naczyń są heterogenną grupą chorób, w przebiegu których, w zależności od rozmiaru światła zajętych naczyń tętniczych i niekiedy żylnych, dochodzi do pojawienia się różnych objawów klinicznych związanych z zajęciem skóry, narządu ruchu, narządów wewnętrznych i układu nerwowego. Klasyfikacja zapaleń naczyń, mimo różnych modyfikacji, nie jest doskonała. Biorąc pod uwagę względy prak-

tyczne, najbardziej przejrzysty i zrozumiały jest podział, nazewnictwo i definicje ustalone przez grupę ekspertów z krajów Europy i USA w 1994 r. według konferencji Chapel Hill [1].

W powstawaniu zmian zapalnych naczyń bierze udział wiele czynników patogenetycznych, wśród których dominują czynniki immunologiczne i genetyczne. Spośród czynników egzogennych wymienia się drobnoustroje, szczepionki, leki. Osobnym, ważnym zagadnieniem są zapalenia naczyń w przebiegu chorób nowotworowych. Etiologia i patomechanizm układowych chorób tkanki łącznej i chorób nowotworowych nie są dokładnie poznane, wiele jednak czynników można uznać

za predysponujące lub indukujące wystąpienie choroby. W obu tych chorobach mogą wystąpić podobne zaburzenia immunologiczne, tworzenie kompleksów immunologicznych z następczą aktywacją układów mediatorów humoralnych i komórkowych. Ważną rolę w obu grupach tych chorób odgrywają wytwarzane w nadmiarze czynniki wzrostu oraz zaburzenia funkcji komórek biorących udział w reakcjach immunologicznych.

Różnorodność objawów, które mogą pojawić się w przebiegu pierwotnego raka nerki, powoduje, że jest niekiedy określany mianem „wielkiego naśladowcy” [2]. Zespoły paraneoplazmatyczne mogą obejmować w raku nerki zespół dysfunkcji wątroby (zespół Stauffera), objawy endokrynologiczne, wynikające z ectopowego wydzielania parathormonu, objawy neurologiczne w postaci zapaleń wielonerwowych, dystrofii mięśniowych, encefalopatii [3]. Rakowi nerki nierzadko towarzyszy gorączka paranowotworowa, wynikająca z wytwarzania przez guz cytokin prozapalnych, zwłaszcza IL-6. W literaturze można znaleźć doniesienia o współistnieniu raka nerki z zapaleniem tętnicy skroniowej oraz leukocytozy z zapaleniem naczyń skóry [4–6]. W pracy przedstawiono przypadek gwałtownie przebiegającego martwiczego zapalenia naczyń w przebiegu kliniczne nieme go guza nerki.

Opis przypadku

Chory W. Z., lat 57, został przyjęty do Kliniki Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM we Wrocławiu z Oddziału Wewnętrznego Specjalistycznego Szpitala im. A. Falkiewicza we Wrocławiu w celu przeprowadzenia badań diagnostycznych i leczenia zmian martwiczych palców obu dłoni oraz owrzodzeń w obrębie stóp. Zmiany te pojawiły się miesiąc przed przyjęciem, objawiały się początkowo zasinieniem opuszek palców, z towarzyszącym silnym bólem, pojawieniem się pęcherza, a następnie martwicy opisywanych okolic. W wywiadzie pacjent podawał chorobę nadciśnieniową od 37. roku życia, a od 42. roku życia bóle kręgosłupa w przebiegu osteoporozy, z postępującą deformacją klatki piersiowej w postaci „garbu piersiowego” na skutek patologicznych złamań Th11 i L1. W 50. roku życia rozpoznano proces miażdżycowy dotyczący tętnic kończyn dolnych, z objawowym niedokrwieniem w okresie IIa według Fontaine’a, tętnic wieńcowych – w postaci dławicy wysiłkowej oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Od roku chory zgłaszał mniejszą wydolność wysiłkową, przyspieszoną akcję serca, obrzęki obwodowe i częste incydenty duszności.

Przy przyjęciu pacjent był w stanie ogólnym

średnio ciężkim, cierpiał z powodu silnych bólów niedokrwienych obu dłoni i w mniejszym stopniu stóp. Stwierdzono blade, ciastowate obrzęki obu stóp i podudzi, zmuszające do przyjęcia pozycji *ortopnoe*, z zaznaczoną sinicą warg. Akcja serca przy przyjęciu wynosiła 100/min, ciśnienie tętnicze 130/90 mm Hg, bez istotnych asymetrii między obu kończynami górnymi. Nad polami płucnymi u ich podstaw były słyszalne drobnobańkowe rżżenia. Brzuch był miękki, niebolesny. W badaniu angiologicznym wykazano: tętnice szyjne, podobojczykowe, ramienne, promieniowe i łokciowe, macalne, przebieg typowy, o symetrycznym przebiegu. Nad oboma tętnicami szyjnymi był obecny szmer skurczowy. W zakresie paliczka dystalnego palca III dłoni prawej i palca II dłoni lewej oraz paliczka dystalnego i środkowego palca III dłoni lewej stwierdzano suchą martwicę (ryc. 1 i 2). Poniżej zmian martwiczych – odczyn zapalny. W obrębie tętnic kończyn dolnych wykazano szmery nad oboma tętnicami udowymi, ponadto brak tętna na tętnicach piszczelowych tylnych i grzbietowych stóp obu stronnie. W okolicy kostek zewnętrznych były widoczne owrzodzenia, średnicy 1 cm, pokryte ropną wydzieliną (ryc. 3). Próba Ratschoffa była dodatnia obu stronnie, z wybitnie zaznaczonym objawem przekrwienia wtórnego („objaw skarpetkowy”). W badaniu przedmiotowym stwierdzono ponadto pogłębienie kyfozy piersiowej z zaokrągleniem pleców, pogłębienie lordozy szyjnej i lędźwiowej, niski wzrost (160 cm), nadmierne zbliżenie łuków żeberowych do talerzy biodrowych, wzmożenie napięcia mięśni przykręgosłupowych i bolesność przy głębokiej palpacji, zwłaszcza odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

Po przeprowadzeniu podstawowej diagnostyki wdrożono typowe leczenie niewydolności krążenia: środki moczopędne, inhibitory ACE, małe dawki naparstnicy, tlenoterapię, a także leki naczynioaktywne (Pentohexal), antybiotyki, heparynę drobnocząsteczkową i leki przeciwbólowe. Rozpoczęto diagnostykę układowych chorób tkanki łącznej, zespołu antyfosfolipidowego, trombofilii, brano pod uwagę podłoże zatorowe. W tym celu oznaczono: przeciwciała przeciwjądrowe ANA, przeciw nDNA, Sm, Ro, La, RNP i antykardiolipinowe, przeciwciała ANCA, czynnik reumatoidalny, krioglobuliny, antygen HbS, przeciwciała HCV, pełny układ krzepnięcia i fibrynolizy, stężenie białka C i S, składniki układu dopełniacza. Dodatkowo oznaczono stężenie immunoglobulin, rozpuszczalnych form selektyn P, L i E oraz stężenie czynnika von Willebranda.

W poszukiwaniu zmian narządowych wykonano zdjęcie radiologiczne stawów i klatki piersiowej, przezpłukowe badanie USG jamy brz-



Ryc. 1. Martwica paliczka dystalnego i środkowego palca III dłoni lewej oraz dystalnych paliczków palca IV dłoni lewej i III dłoni prawej – powierzchnia grzbietowa

Fig. 1. Distal and medial phalanx necrosis of the third left hand finger. Distal phalanx necrosis of the fourth left hand finger and the third right hand finger. The dorsal surface



Ryc. 2. Martwica paliczka dystalnego i środkowego palca III dłoni lewej oraz dystalnych paliczków palca IV dłoni lewej i III dłoni prawej – powierzchnia dłoniowa

Fig. 2. Distal and medial phalanx necrosis of the third left hand finger. Distal phalanx necrosis of the fourth left hand finger and the third right hand finger. The palmar surface



Ryc. 3. Owrzodzenie niedokrwienne o średnicy 1 cm na powierzchni kostki zewnętrznej stopy prawej

Fig. 3. 1 cm diameter ulceration of external malleolus of the right foot

szej, gastroskopię, badanie USG serca, laryngologiczne, neurologiczne oraz przeprowadzono nieinwazyjną diagnostykę angiologiczną w postaci pomiarów ciśnień w kończynach górnych i dolnych metodą Dopplera, reoangiografię oraz badanie Duplex-scan tętnic dogłowych.

W przeprowadzonych badaniach wykazano następujące odchylenia:

1) zdjęcie RTG klatki piersiowej – powiększenie sylwetki serca i zwapnienia w łuku aorty,

2) zdjęcie RTG kości dłoni i kręgosłupa – osteoporoza oraz zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa,

3) gastroskopia – zapalenie błony śluzowej żołądka średniego stopnia,

4) USG serca – upośledzenie podatności rozkurczowej i przerost przegrody międzykomorowej; nie uwidoczniło materiału zatorowego,

5) segmentarny pomiar ciśnienia metodą Dopplera w tętnicach kończyn dolnych – wskaźnik ABI dla kończyny dolnej prawej wynosił 0,7, dla lewej – 0,65, wykazano niedokrwienie typu niedrożności obwodowej, w tętnicach dogłowych metodą Duplex-scan potwierdzono obecność nieistotnych hemodynamicznie blaszek w obu opuszkach i pojedyncze granulacje błony wewnętrznej w obu tętnicach szyjnych wspólnych; ukrwienie kończyn górnych przedstawiało się w badaniu reoangiograficznym i dopplerowskim prawidłowo,

6) USG jamy brzusznej – zmiana w obrębie dolnego bieguna lewej nerki w postaci okrągłego, dobrze odgraniczzonego ogniska o średnicy około 4,0 cm i nieco podwyższona echogeniczność, diagnostykę opisywanej zmiany uzupełniono badaniem TK, które potwierdziło obecność zmiany o charakterze npl, uwypuklającej się poza obrys narządu, o wymiarach 4,5 × 2,5 cm; nie wykazano odchyłań w innych narządach jamy brzusznej, w tym również powiększonych węzłów chłonnych.

W dodatkowych badaniach laboratoryjnych ujawniono niedokrwistość: HGB – 9,8 g/dl, RBC – 2,76 10⁶/mm³, HCT – 28,7%, MCV – 104 mm³, PLT – 454 10³/mm³, OB – 53 po 1 godzinie, CRP – 9,5 mg/l; badanie ogólne moczu wykazało wzmożony urobilinogen (++) oraz obecność krwinek świeżych w liczbie 0–2 i wylugowanych w liczbie 3–5 w polu widzenia. W badaniach biochemicznych stwierdzono podwyższoną aktywność GGTP do 303 U/l, i fosfatazy alkalicznej do 320 U/l, podwyższone stężenie kwasu moczowego 6,95 mg%, małe stężenie cholesterolu całkowitego 121,6 mg%, duże stężenie IgM wynoszące 890 mg/dl, podwyższone stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E – 170 ng/ml i czynnika von Willebranda – 220,78%.

Pozostałe wyniki badań markerów immunologicznego zapalenia naczyń wypadły ujemnie.

Na pobranie wycinka skórno-mięśniowego chory nie wyraził zgody, dlatego w terapii zastosowano steroidy w dawce 30 mg/dobę oraz dodatkowo antybiotyki zgodnie z uzyskanym posiewem. Po ograniczeniu martwicy i ustąpieniu stanu zapalnego po 4 tygodniach terapii chorego przekazano do Kliniki Urologii AM we Wrocławiu w celu leczenia operacyjnego guza nerki lewej. Wykonano radykalną nefrektomię, badanie histopatologiczne guza wykazało *adenocarcinoma clarocellulare*, bez zmian w obrębie węzłów chłonnych. Chory był następnie leczony w przyklinicznej poradni angiologicznej, kontynuowano podawanie steroidów w dawce 15 mg/dobę, uzyskując po 2 miesiącach całkowitą demarkację zmian martwiczych i ustąpienie dolegliwości oraz normalizację odchyleń w badaniach laboratoryjnych.

Omówienie

Etiologia raka nerki nie jest znana. Większą zapadalność stwierdza się u palaczy tytoniu, podaje się również wpływ stosowania leków przeciwbólowych zawierających fenacetynę oraz styczność z kadmem i ołowiem. W przedstawionym przypadku zaznaczył się wpływ wszystkich ww. czynników. Chory był bowiem wieloletnim palaczem papierosów, z powodu bólów kostnych w przebiegu osteoporozy regularnie przez 10 lat stosował środki przeciwbólowe zawierające fenacetynę, a wykonując zawód malarza, miał kontakt zarówno z kadmem, jak i ołowiem.

W większości przypadków raka nerki wykrywa się obecnie przypadkowo podczas kontrolnych badań USG. Typowa triada objawów w postaci krwiomoczu, bólu i macalnego guza w jamie brzusznej jest markerem zwykle zaawansowanego już stadium choroby [7].

Powodem hospitalizacji pacjenta były stopniowo narastające zmiany martwicze palców rąk, a rozpoznanie martwiczego zapalenia naczyń skłoniło do szczegółowej diagnostyki, ze szczególnym uwzględnieniem zespołów paranowotworowych. Wiele odchyleń wykazanych w badaniach laboratoryjnych odnosi się do ujawnionej zmiany anatomicznej nerki. Należały do nich: niedokrwistość, podwyższona aktywność gammaglutamylotranspeptydazy, zwiększenie stężenia fosfatatazy alkalicznej i dysproteinemia (zespół Satufera), zwiększenie stężenia immunoglobuliny M, przyspieszone opadanie krwinek czerwonych. Interpretacja tych odchyleń była jednak trudna i niejednoznaczna z uwagi na zmiany martwicze i przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych z obecnymi zmianami troficznymi. Procesy te bowiem mogą być induktorem syntezy wielu białek mających znaczenie

biologiczne, zwłaszcza α_2 -makroglobuliny, a także niektórych frakcji immunoglobulin, zwłaszcza IgM [8]. Podwyższone wskaźniki procesu zapalnego w postaci wysokiego OB i CRP były dodatkowo wypadkową aktywności zarówno procesu immunologicznego, jak i miażdżycowego. Największą korelację z nasileniem zmian martwiczych wykazano w odniesieniu do stężeń składnika dopełniacza C3 i C4. W okresie zaostrzenia niedokrwienia i pojawiania się ognisk obwodowej martwicy dochodziło do gwałtownego spadku składników C3 i C4. Wskaźnik ten jest często stosowany do monitorowania przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, głównie toczenia układowego [9]. W przeciwieństwie do chorób zapalnych tętnic, w niedokrwieniu kończyn na tle miażdżycy zarostowej donoszono o znamienym wzroście zawartości składnika C4 dopełniacza (białko ostrej fazy) [10].

Spośród badanych markerów uszkodzenia śródbłonna naczyniowego dużą aktywnością odznaczała się selektyna E i czynnik von Willebranda. Selektyna E pojawia się na aktywowanych komórkach śródbłonna, jej wzrost stwierdza się już po 3 godzinach po stymulacji IL-1 i TNF- α . Przypisuje się jej także udział w adhezji granulocytów obojętnochłonnych, monocytów czy komórek T pamięci immunologicznej. Podwyższone stężenia selektyny E obserwowano w sklerodermii, chorobie Behceta, chorobie Kawasaki, ziarninaku Wegenera [11, 12]. Jej duże stężenie w surowicy krwi chorego można interpretować jako odzwierciedlenie nasilenia destrukcji śródbłonna z uwagi na sugerowany wpływ tej selektyny na procesy angiogenezy; mógł on stanowić z drugiej strony czynnik nasilający proces karcinogenezy [13]. Według opinii Tervaerta i Kallenberg [14] dochodzi do tego w wyniku wydatnej stymulacji tej selektyny na wytwarzanie insulinopodobnych czynników wzrostu, głównie IGF-1 oraz ICAM i VCAM. Istnieją dowody, że selektyna E wraz z innymi adresynami i cząsteczkami o charakterze lektyn endogennych jest odpowiedzialna za preferencyjne oddziaływanie z komórkami nowotworowymi. Miałyby to wpływ na procesy transmigracji, tworzenia przerzutów i zasiedlania tkanek docelowych [15, 16].

Gwałtownie postępująca martwica palców i zaburzenia czynnościowe w postaci zespołu Raynauda przybrały u pacjenta charakter zespołu paranowotworowego, wyprzedzając uchwytne objawy pochodzące z narządów wewnętrznych. Objawy te zwykle mają postać odczynową, będąc następstwem przewlekłej stymulacji układu immunologicznego na antygeny pochodzące z tkanki nowotworowej. Uwolnienie antygenów z komórek nowotworowych odbywa się w wyniku reakcji

cytotoksycznej lub ich złuszczenia z powierzchni komórek i przedostania się rozpuszczalnych form do krążenia (TAA – *tumor associated antigen*) [17]. Częsteczki te, mające postać glikoprotein, glikolipidów lub białek prezentowane przez komórkę gospodarza wraz z antygenami zgodności tkankowej, indukują powstawanie przeciwciał, a następnie kompleksów immunologicznych [18]. Istnieje ogólne przekonanie, że kompleksy immunologiczne mogą powodować zapalenie naczyń, niemniej jednak, ich stężenie nie wykazuje zwykle ścisłej korelacji z klinicznym przebiegiem choroby.

U opisywanego pacjenta występował charakterystyczny objaw dla choroby kompleksów immunologicznych, napady zamartwicy palców bowiem, niezwykle bolesne i długotrwałe występowały w nocy, pod wpływem ciepła lub bez uchwytniej przyczyny. Odkładając się w ścianie naczyń mogą być zwiastunem „katastrofy naczyniowej”, szczególnie w toczniu trzewnym [19].

Objawy te u omawianego pacjenta ustąpiły, bez tendencji do nawrotów po usunięciu guza nerki, nie nawracały również po odstawieniu steroidów (3 miesiące od zabiegu). Od tego czasu zastosowano leczenie objawowe niedokrwienia kończyn za pomocą leków naczynioaktywnych i antyagregacyjnych. Dwukrotnie przeprowadzono kurację prostaglandyną E₁ ze względu na wiele korzystnych działań regenerujących śródbłonek oraz dobre działanie tego leku w leczeniu chorób układowych, wyrażających się spadkiem klirensu krążących kompleksów immunologicznych [20].

W dalszym okresie obserwacji (pół roku od zabiegu) zaobserwowano jednak progresję niedokrwienia kończyn dolnych, z obniżeniem wskaźnika kostka ramię do 0,45. Postęp miażdżycy-za krzepicy u omawianego pacjenta należy tłumaczyć między innymi mniejszą w tym czasie aktywnością fizyczną i zaniechaniem treningów marszowych. Wydaje się również bardzo prawdopodobne, że procesy immunologiczno-zapalne z uszkodzeniem śródbłonna naczyń na tym tle mogły spowodować nasilenie procesu miażdżycowego. Zgodnie z teorią zapalno-immunologiczną miażdżycy, wiele autoprzeciwciał skierowanych przeciwko antygenom ustrojowym lub egzogennym, w tym nowotworowym, może reagować krzyżowo z metabolicznymi składnikami lipidowymi i przyspieszać powstawanie blaszki miażdżycowej.

Od lat siedemdziesiątych XX w. opisywano częste i wczesne występowanie miażdżycy naczyń u chorych na toczeń trzewny i z zespołem antyfosfolipidowym [21].

Przedstawiony opis przypadku, zmartwiającego zapalenia naczyń w przebiegu raka nerki, został przytoczony ze względu na gwałtowny przebieg zmian niedokrwienych, trudności w interpretacji wyników badań dodatkowych z powodu współistnienia wielu schorzeń internistycznych w tym przewlekłego niedokrwienia kończyn, a także obserwowanej, wyraźnej progresji procesu miażdżycowego w okresie po ustąpieniu aktywnych zmian zapalnych.

Piśmiennictwo

- [1] **Charles JJ, Falk RJ:** Small-vessel vasculitis. *N Eng J Med* 1997, 20, 1512–1523.
- [2] **deKernion JB MD:** Renal tumors. *Campbell's Urology*. 1998, vol. 3, 2283–2323.
- [3] **Tumors of the Kidney.** *International Perspectives In Urology*, 1986, vol. 13, 11–13.
- [4] **Kurzrock R, Cohen PR, Markowitz A:** Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. *Arch Intern Med* 1994, 154, 334–340.
- [5] **Sarma PS:** Cutaneous leukocytoclastic vasculitis preceding renal cancer. *Postgrad Med J* 1994, 70, 311–312.
- [6] **Lacour JP, Castanet J, Perrin C, Vitetta A, Orto P:** Cutaneous leucocytoclastic vasculitis and renal cancer. *Am J Med* 1993, 94 (1), 104–108.
- [7] **Zieliński J, Leńka J:** Klinika nowotworów narządów układu moczowo-płciowego. *Urologia. PZWL*, Warszawa 1993, t. II, rozdz. 21b, 382–397.
- [8] **Knapik-Kordecka M, Kowal-Gierczak B, Masłowski L, Wysokiński W:** Niektóre aspekty immunologiczne przewlekłego niedokrwienia kończyn. *Kardiologia Pol* 1987, 30 (4), 244–248.
- [9] **Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L:** Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus: why some test fail. *Arthritis Rheum* 1996, 39 (3), 370–378.
- [10] **Tsakiris DA, Tschopl M, Jager K, Haefeli WE, Wolf F, Marbet GA:** Circulating cell adhesion molecules and endothelial markers before and after transluminal angioplasty in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1999, 142 (1), 193–200.
- [11] **Nash MC, Shah V, Dilton MJ:** Soluble cell adhesion molecules and Willebrand factor in children with Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 1995, 101, 13–17.
- [12] **Muller Kobold AC, van Wijk RT, Franssen CF, Molema G, Kallenberg CG, Teravaert JW:** *In vivo* up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegeners granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol* 1999, 17, 433–440.
- [13] **Jain RK, Koenig GC, Dellian M, Fukumura D, Munn LL, Melder RJ:** Leucocyte-endothelial adhesion and angiogenesis in tumors. *Cancer Metastasis Rev* 1996, 15, 195–204.

- [14] **Tervaert JW, Kallenberg CG:** Cell adhesion molecules in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1997, 9, 16–25.
- [15] **Pauli BU, Lee C:** Organ preference of metastasis. The role of organ-specifically modulated endothelial cells. *Lab Invest* 1998, 58, 379–387.
- [16] **Pall AA, Adu D, Drayson M, Taylor CM, Richards NT, Michael J.:** Circulating soluble adhesion molecules in systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9 (7), 770–774.
- [17] **Pazdur J:** Objawy tzw. reumatyczne towarzyszące chorobom rozrostowym. W: *Reumatologia kliniczna*. Red. Chwalińska-Sadowska H. DOCEO, Warszawa 1995, 174.
- [18] **Sanches-Guerrero J:** Vasculitis as a paraneoplastic syndrome. Report of 11 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1990, 17, 1458–1493.
- [19] **Tappeiner G, Wolf K:** Zirkulierende Immunokomplexe und nekrotisierende Vasculitis. *Der Hautarzt* 1979, 30, 638–653.
- [20] **Yoshikawa T, Suzuki H, Kato H:** Effects of prostaglandin E1 on collagen diseases with high levels of circulating immune complexes. *J Rheumatol* 1990, 17, 1513–1547.
- [21] **Urowitz MB:** The bimodal mortality in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976, 60, 221–228.

Adres do korespondencji:

Krystyna Zdrojowy
Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM
ul. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.06.2004 r.

Po recenzji: 21.09.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 13.10.2004 r.

Received: 29.06.2004

Revised: 21.09.2004

Accepted: 13.10.2004