



## Kryoglobuline

<b>Material</b>	<u>Serum, 5 mL</u>  Bitte die Präanalytik beachten: Das Vollblut bei 37 °C gerinnen lassen und Serum noch warm vom Blutkuchen trennen.
<b>Referenzbereich</b>	< 0,4 % <u>Kryokrit</u>  ► Bei positivem Testergebnis werden die Kryoglobuline klassifiziert (Typ I, II, III)
<b>Methode</b>	<u>Kryokrit</u> -Bestimmung  Klassifizierung mittels <u>IF-ELPHO</u> .
<b>Qualitätskontrolle</b>	<u>intern</u>
<b>Anforderungsschein</b>	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
<b>Auskünfte</b>	<u>Immunchemie</u>

**Indikationen** Symptome bei Kälteexposition: Zyanose, Purpura der Akren, Gliederstarre, Raynaud-Phänomen, Hautblutungen, Nekrosen und Gangrän; Glomerulonephritis, Kollagenosen, Autoimmunerkrankungen, lymphoproliferative Erkrankungen (multiples Myelom, M. Waldenström, CLL), Panarteriitis nodosa, Urticaria purpura, Arthralgien, Polyneuropathien, Polyzythämia vera, Pemphigus. Chronische Infektionserkrankungen, infektiöse Mononukleose.

**Immunpathologie** Kryoglobuline (erste Mitteilung von Wintrobe und Buel 1933) sind Immunglobuline, die bei niederen Temperaturen reversibel präzipitieren. Anhand ihrer Zusammensetzung werden Kryoglobuline (nach Brouet, J.C. et al. Am J Med 57: 775-788, 1974) in drei Typen klassifiziert: einzelne oder Typ I-Kryoglobuline, gemischte Typ II- und gemischte Typ III-Kryoglobuline.

**Typ I**-Kryoglobuline bestehen aus einem monoklonalen Immunglobulin, meist IgM ( $\kappa$ ) oder seltener IgG (IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>) sehr selten aus freien Leichtketten (Bence-Jones-Proteinen). Sie sind mit B-Zell-Malignomen, am häufigsten mit einem Morbus Waldenström, weniger häufig mit einem multiplen Myelom oder einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) vergesellschaftet. Zeichen peripherer Gefäßverschlüsse sind nicht ungewöhnlich. Oft gehen sie mit einem Hyperviskositätssyndrom, mit Purpura und schmerzlosen Ulcerationen an den Unterschenkeln einher. In seltenen Fällen, wenn sie dem IgA-Isotyp angehören, können sie sich wie Pyroglobuline verhalten und bei 50 °C irreversibel präzipitieren. Typ I-Kryoglobuline aus Leichtketten werden als Bence-Jones-Proteine im Urin ausgeschieden. Im Falle einer Niereninsuffizienz können sie im Blut akkumulieren. Die Häufigkeit der Typ I-Kryoglobuline liegt bei 5 - 10 %.

**Typ II**-Kryoglobuline sind gemischte Kryoglobuline, Komplexe, die sich aus einem monoklonalen Immunglobulin, oft IgM- $\kappa$  (seltener monoklonalem IgA oder IgG) mit Rheumafaktor-Aktivität und polyklonalem IgG zusammensetzen. Sie werden bei Morbus Waldenström, lymphoproliferativen Erkrankungen, bei Kollagenosen (systemischer Lupus erythematodes, Panarteriitis nodosa) und anderen Autoimmunerkrankungen, akuten und chronischen Lebererkrankungen, chronischen Infektionserkrankungen (Brucellose, Cytomegalie, infektiöse Mononukleose, Hepatitis B, Malaria, Schistosomiasis, Syphilis) und häufig auch bei Hepatitis C-Infektionen (bis zu 50 %) gefunden. Das HCV ist hepato- und lymphotrop. Die Infektion von Lymphozyten



## Kryoglobuline

führt möglicherweise zu einer bcl-2-Translokation und einer Immunglobulin-Gen-Umlagerung mit klonaler Lymphoproliferation und Synthese von monoklonalem Ig mit RF-Aktivität, wodurch in der Kälte präzipitierende IgM-IgG-Immunkomplexe entstehen. Kryoglobulinämien Typ II werden häufiger in Südeuropa als in Nordeuropa oder den USA angetroffen. Purpura ist zweifellos das Hauptzeichen der Kryoglobulinämie. Häufig besteht eine Kälteintoleranz. Unspezifische Krankheitserscheinungen wie Asthenie, Arthralgien oder aus Vaskulitis, Glomerulonephritis und sensomotorische Polyneuropathien können sich ebenso manifestieren wie schmerzlose Beinulcera, Raynaud-Phänomen, Ödeme, Urtikaria und rekurrende Purpura.

Etwa 55 - 65 % der Kryoglobuline sind gemischte Kryoglobuline Typ II. Weder die polyklonale IgG-Komponente noch die monoklonale IgM-Fraktion für sich allein sind kältepräzipitierbar. Die monoklonale Fraktion ist ein inkomplettes Kryoglobulin. Sie kann zusammen mit der polyklonalen IgG-Fraktion eines Gesunden ein Kryopräzipitat bilden. Dagegen tritt keine Präzipitation ein, wenn die polyklonale IgG-Fraktion des Patienten mit gemischter Kryoglobulinämie mit der IgM-Fraktion eines Gesunden gemischt wird. Die IgG-Fraktion der Typ II-Kryoglobuline ist immer polyklonal und enthält daher sowohl  $\kappa$ - als auch  $\lambda$ -Leichtketten, während das monoklonale IgM fast ausschließlich  $\kappa$ -Ketten trägt. Die IgM-Fraktion hat Rheumafaktor-Aktivität und in vielen Fällen auch idiotypische Aktivität. Die meisten IgM-Fraktionen reagieren mit intaktem IgG, mit F(ab)<sub>2</sub>-Fragmenten oder mit Fc-Fragmenten von autologem IgG.

**Typ III** gemischte Kryoglobulinämie besteht aus polyklonalen Immunglobulinen (meist IgM mit Rheumafaktor-Aktivität; IgM-anti-IgG) und polyklonalem IgG oder selten IgA. Das polyklonale IgG mit Rheumafaktor-Aktivität bindet an den Fc-Teil der anderen Immunglobuline. Sie treten bei Kollagenosen und Infektionskrankheiten auf. Die Häufigkeit liegt bei 30 % der Kryoglobuline.

Einige der Kryoglobuline lassen sich nicht in das obige Klassifikationsschema einordnen. Gemischte Kryoglobuline mit oligoklonalem IgM und Spuren von polyklonalem IgG wurden als Typ II-/Typ III-Variante beschrieben. Diese IgM-Mikroheterogenität wird als indirekter Hinweis auf einen möglichen Übergang einer Typ III- in eine Typ II-Kryoglobulinämie angesehen. Die Transformation der IgM-RF-Fraktion von polyklonal (Typ III) über oligoklonal (Typ II-/Typ III-Variante) zu monoklonal (Typ II) könnte das Ergebnis einer kontinuierlichen Selektion bestimmter B-Zellklone durch die Antigenstimulierung darstellen. Die Mikroheterogenität der monoklonalen Fraktionen wird auf etwa 10 % geschätzt.

Kryoglobuline können außer den unten aufgeführten Immunglobulinen auch andere Serumproteine wie Komplementproteine, Fibronectin, Lipoproteine, C-Reaktives Protein sowie bakterielle oder virale Antigene (e.g. Hepatitis C-Virus) enthalten. Kryofibrinogene sind Präzipitate aus Fibrinogen, die auch Fibrin und Fibronectin enthalten. Sie bilden nach Behandlung mit Thrombin Fibrinetrinnsel.

Die Präzipitationstemperatur bei niedrig konzentrierten Kryoglobulinen liegt bei 4 °C, sie steigt bei höheren Konzentrationen an. Kryoglobuline gehen bei 37 °C stets wieder in Lösung, kleine Mengen von Kryopräzipitaten (etwa 30 ng/L) finden sich auch bei Gesunden.

Die Kryoglobulinämie, klinisch gekennzeichnet durch die Meltzer-Trias Purpura, Arthralgie und Asthenie (Meltzer und Franklin 1966), ist eine systemische Vaskulitis, die hauptsächlich die kleinen und mittelkalibrigen Arterien und Venen befällt.



## Kryoglobuline

Kryoglobuline können in kleinen Gefäßen präzipitieren und eine Immunkomplex-Vaskulitis auslösen. Systemische, durch Kryoglobuline hervorgerufene Vaskulitiden können sich in Form einer Urtikaria, vaskulärer Purpura, als Arthralgien, Polyneuropathien oder Glomerulonephritis manifestieren. Die Entstehung der Vaskulitis korreliert mehr mit den komplementaktivierten Eigenschaften der Kryoglobuline als mit deren Konzentration.

Es wird vermutet, dass die entzündlichen Veränderungen durch die Ablagerungen von Immunkomplexen in der Gefäßwand und die konsekutive Aktivierung des Komplementsystems ausgelöst werden. In der Regel sind die Serumkomplementproteine vermindert; C4 ist oft nicht messbar erniedrigt. Einige der monoklonalen IgM's zeigen antikomplementäre Aktivität. Daneben finden sich im Knochenmark oft charakteristische histomorphologische Zeichen wie fokale Anhäufungen von Lymphozyten, oft assoziiert mit einer leichten Vermehrung von Plasmazellen.

H.-P. Seelig