

Güner TOKGÖZ *

Gülgün PAMIR **

Kryoglobulinler, soğukta reversibl olarak presipite olan veya jel haline gelen basit veya kompleks yapıda proteinlerdir (11). İlk defa 1933 yılında VVintrobe ve Buell tarafından, progressif Raynaud fenomeni, purpura, hepatosplenomegali ve retinal ven trombozu olan multipl myelomalı bir hastada tarif edilmiştir (4, 12). Bu proteinlerin immünglobulin tabiatı YValdens-tröm tarafından farkedilmiştir (4). Lerner ve Watson ise ilk defa "kryoglobulin" terimini kullanan ve bu immünglobulinlerin reversibl presipitasyonunu gösteren kişilerdir (3, 6, 8).

Kryoglobulinler dışında soğukta presipite olabilen proteinler; kryofibrinojenler, C-reaktif protein ve albumin kompleksleri, heparinin presipite edebildiği proteindir (3,10).

Bir zamanlar nadir olduğu zannedilen kryoglobulinemi, şimdi daha sık tesbit edilmektedir. Kryoglobulinler, sadece pekçok patolojik durumla birlikte değil, aynı zamanda çok az miktarlarda, genellikle mikst kryoglobulinler (IgM-IgG tipi) şeklinde normal bireylerde de bulunabilirler (80-100 mcg/ml) (7, 10).

KRYOİMMÜNGLOBULİNLERİN TABİATI

Kryoglobulinlerin soğukta presipite olma özelliklerinden sorumlu, fiziksel ve kimyasal karakterlerine yönelen pek çok çalışma yapılmıştır. Kryoglobulinler ve nonkryoimmünglobulinler arasında fiziki karakteristikler (büyüklük, şekil, elektriki yük) bakımından fark bulunamamıştır (7).

Kryopresipitasyonun, hidrofobik residülerin fazlalığına, diğer su-protein etkileşme anormalliklerine veya azalmış tirozin/triptofan oranına bağlı olduğu düşüncesi, ikna edici değildir ve aminoasit analizine dayanan çalışmalar moleküllerin protein kısmında sabit bir fark göstermemiştir. Buna karşılık karbonhidrat kısmında, kryoglobulinler ve nonkryoimmünglobulinler arasında anlamlı bir fark vardır. Hem mono-

klonal hem de mikst kryoglobulinlerde sialik asit eksikliği olduğu gösterilmiştir. (7, 11). Bundan başka, IgM kappa kryoglobulininden, glikozidazlarla kalan şekerlerin uzaklaştırılması, solübilizasyonun olduğu ısıyı belirgin olarak arttırmıştır (1, 7, 11). Bu yüzden karbonhidrat içeriğindeki değişikliklerin bazı kryoimmünglobulinlerin kryopresipitasyonundan sorumlu olabildiği ileri sürülür (7,11).

Kryopresipitat oluşumu ile neticelenen intermoleküler etkileşmeler zayıftır ve deneysel şartlardaki hafif değişikliklerle (örneğin: ısı, pH ve iyonik güç) kolaylıkla bozular (11).

Çoğu mikst kryoglobulinlerin kompleman komponentleriyle etkileşme kapasitesi de vardır ve muhtemelen mikst kryoglobulinler gibi immün kompleksler içine kompleman girmesi, bunların solübilite özelliklerini etkileyerek doku harabiyeti oluşturma potansiyellerini oldukça arttırır (11).

Kryoimmünglobulinemiyi açıklamak için ileri sürülen hipotez şudur (7):

1. Kryoimmünglobulinemi patolojik hale gelebilen fizyolojik bir olaydır.

2. Kryoimmünglobulinler immün sistemin tali bir ürünü olan deglikozile glikoproteinlerdir. Bunlar çok az miktarlarda devamlı olarak üretilirler ve desiale glikoproteinler için spesifik olan hepatosellüler reseptörlerle serumdan hızla temizlenirler. Bu sebepten, karaciğer hastalıklarında kryoglobulin düzeyinde belirgin bir artış gözlenir.

3. Kryoimmünglobulinlerin serumda birikmesi artmış üretimden ve/veya azalmış klirens mekanizmalarından sonuçlanır. Artmış üretim, genellikle B lenfositlerin malign transformasyonu veya benign stimülasyonu neticesidir. Arasıra normal serum immünglobulinleri, mikroorganizmalar veya onların ürünlerinin oluşturduğu serum-neuramidaz benzeri aktivite ile desiale olabilirler.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi
Ankara Numune Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı

KRYOGLOBULİNLERİN KLASİFİKASYONU

Daha sonra 231 hastaya genişletilen, kryoglobulinemili 86 hastalık orjinal seriye dayanarak Brouet ve arkadaşları, kryoglobulinleri pratik bir şekilde sınıflandırdılar (2,9,10,11) (Tablo -1).

Kryoglobulinlerin yaklaşık % 25'i immünkimyasal olarak monoklonal (Tip I) şeklinde sınıflandırılabilir. Tip I kryoglobulinler tek sınıf immünglobulinlerdir. Başlıca IgM ve IgG tabiatındadırlar. Nadiren IgA veya hafif zincirler şeklinde de olabilirler. Tip I kryoglobulinlerin büyük bir kısmı, serumda yüksek konsantrasyonda mevcuttur (5 mg/ml'den fazla). Tip I kryoglobulinemili hastalarda en yaygın teşhisler; multipl myeloma, Waldenstrom makroglobulinemisi ve diğer lenfoproliferatif hastalıklardır. Altta yatan plazma hücre diskrazisi olmadığında, monoklonal kryoimmünglobulinler bulunduğu zaman, esansiyel monoklonal kryoglobulinemiden bahsedilir ki bu durum benign monoklonal gammopatiye benzeyebilir. Böyle hastalarda bulunan kryoimmünglobulinler genellikle IgG'den ibarettir. Esansiyel monoklonal kryoglobulinemili bazı hastalarda neticede, bir malign plazma hücre diskrazisi en sık olarak da multipl myeloma gelişir (11).

Tip II kryoglobulinler, birisi monoklonal olan 2 sınıf immünglobulinden meydana gelir. Monoklonal komponentin daima romatoid faktör aktivitesi vardır ve genellikle kappa (K) hafif zincirleri olan bir IgM'dir. Nadiren IgG veya IgA olabilir. 2'nci komponent monoklonal IgM romatoid faktör için antijen olarak hareket eden poliklonal IgG'dir. Kryopresipitat formasyonu IgG ve IgM romatoid faktörün etkileşmesini gerektirir. Tip II kryoglobulinler "esansiyel mikst kryoglobulinemi" sendromunun karakteristiğidir fakat lenfoproliferatif ve otoimmün hastalıklarda da oluşur.

Klinikte pratik olarak en sık karşılaşılan, Brouet ve arkadaşları tarafından Tip III olarak isimlendirilen kryoglobulin bir mikst kryoglobulindir, fakat Tip II kryoglobulinden farklıdır. Bir veya daha fazla poliklonal immünglobulin sınıfından, bazen de kompleman komponentleri, polinükleotidler (SLE da), viral antijenler gibi nonimmünglobulin yapılardan oluşur. Kryopresipitatlar içinde; akut ve kronik hepatitte hepatitis B yüzey antijen-antikor kompleksleri, romatoid artritte fazla miktarda nonimmünglobulin materyal, infeksiyöz mononükleozda karakteristik viral partiküller idantifiye edilmiştir. Tip III kryoglobulinlerin % 90'ından fazlası IgM romatoid faktör, IgG içerir ve çoğu Tip III kryoglobulinler de immünglobulin-antiimmünglobulin immün kompleksleridir. Şöyle bir görüş ileri sürülmüştür. Antijen-antikor kompleksleriyle IgM romatoid faktörlerin etkileşmesi; sadece bu kompleksleri kryopresipitabl yapmakla kal-

maz, bunların dokularda depolanmasını ve doku harabiyeti oluşturmalarını da potansiyalize edebilir. Antijene ilaveten çeşitli spesifik antikor aktiviteleri bu kompleksler içinde idantifiye edilmiştir. Lenfositlere, alfa fetoproteine, düz kasa, mitokondriya, tiroide, pemfigus deri antijenine, çeşitli infeksiyöz ajanlara karşı antikorlar gösterilmiştir (4,11). Tip III kryoglobulinin tabiatı, ilk defa Hanauer ve Christian tarafından SLE'lu hastaların serumlarında tayin edilmiştir (5,10). Tip I ve II kryoglobulinlerin aksine Tip III kryoglobulinlerin serum konsantrasyonları genelde düşüktür (1 mg/ml'den az). Tip III kryoglobulinler, çeşitli otoimmün, sistemik konnektif doku hastalıkları ve dolaşan immün komplekslerin patogenetik rol oynadığı düşünülen bakteriyel endokardit gibi inatçı infeksiyonlarla birlikte bulunur. Tip III kryoglobulineminin bulunması, başka türlü anlaşılabilen sistemik hastalığın immün kompleks natürü için genellikle bir ipucu sağlar.

Bazı kryoglobulinler bu 3 tipten birine kolaylıkla sokulamazlar. Bununla beraber bu klasifikasyon şekli, kryoglobulinlerin immünkimyasal özellikleri ile hastalardaki işaretler semptomlar ve teşhis arasında bağlantı kurulmasına imkan sağlar.

KRYOGLOBULİNEMİLERİN KLİNİKLE KORELASYONLARI

Tablo - II, Brouet ve arkadaşları tarafından çalşılan 178 hastada, immünkimyasal olarak sınıflandırılan kryoglobulineminin semptom ve bulgularım göstermektedir (2, 10). Bu araştırmacılar hastaların yaklaşık % 80'inde, kryoglobulinemi ile ilişkili olabilen klinik belirtiler buldular.

Vasküler purpura; tüm hastalarda, hastalıkları süresince herhangi bir zamanda meydana gelir ve en sık görülen özelliği oluşturur. Purpura genellikle intermitan ve kasıtsızdır, hemen daima alt ekstremiteleri tutar. Malleolus etrafındaki ciddi tutulum sıklıkla bacak ülserleri ile sonuçlanır. Raynaud fenomeni vasküler hastalığın bir başka belirtisidir. Ürtiker, kompleman aktivasyonu ve mast hücre degranülasyonu ile ilişkilidir (2, 4). Distal nekroz öncelikle, monoklonal immünglobulin komponenti içeren nispeten yüksek konsantrasyonlarda serum kryoglobulinleri olan hastalarda görülür. Deri biyopsi örneklerinin immün floresan çalışmaları, damarlardaki depolanmaların, hastanın serum kryoglobulininde bulunan immünglobulin komponentleri ile aynı olduğunu gösterir (10).

Artralji vakaların % 45'inde elleri ve dizleri, % 25'inde ayak bileği ve dirseği tutma eğilimindedir. Eklemelerde kızarıklık ve şişlik nadiren gözlenir, deformite oluşmaz (11).

Ciddi renal disfonksiyon, purpurayı takiben ortalama 4 yıl sonra görülür. Proteinüri, hematüri, piüri, eritrosit silendirleri sık belirtilerdir. Azotemi geç olarak gelişir (11). Böbrek hasarının histopatolo-

Tablo — I
Kryoglobulinlerin Klasifikasyonu ve Birlikte Olduğu Hastalıklar

| Kryoglobulin Tipi | İmmünkimyasal yapısı | Görüldüğü Hastalıklar |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tip I Monoklonal Kryoglobulin (% 25) | IgM IgG IgA Bence Jones protein | 1. Multipl myeloma 2. Waldenstrom makroglobulinemisi 3. Kronik lenfositik lösemi 4. Nonhodgkin lenfoma 5. Ağır zincir hastalığı 6. Esansiyel veya idiyopatik monoklonal - kryoglobüinemi |
| Tip II Mikst monoklonal Kryoglobulin (% 25) | Monoklonal komponent IgM-IgA IgG-IgG IgA-IgG | 1. Lenfoproliferatif hastalıklar 2. Otoimmün hastalıklar 3. Hepatit 4. Esansiyel veya idiyopatik mikst kryoglobulinemi (Tip II) |
| Tip III Mikst poliklonal Kryoglobulin (% 50) | IgM-IgG IgM-IgG-IgA | 1. Enfeksiyonlar a. Viral İnfeksiyöz mononükleoz (% 29-95) Sitomegalovirüs postperfüzyon sendromu (% 34) Akut hepatit B (±nonA nonB) - prodrom (%77) Kronik HBV Enfeksiyonu (% 46) Lyme artriti, eritema kronikum migrans (% 45'e kadar) b. Bakteriyel Subakut bakteriyel endokardit (± nefrit) (% 90'a kadar) Lepramatöz lepra (+ eritema nodosum) (% 95'e kadar) Akut poststreptokokkal nefrit (% 50-75) Lenfogramüloma venerum kronik /subakut Sifilis (% 15-38) c. Fungal Koksidioidomikozis d. Parazitik Kalaazar Tokso plazmozis Tropikal splenomegali sendromu Ekinokokkozis (% 90) Malarya Sistozomiyazis |
| %: Bu hastalıklarda bildirilen kryoglobulin insidansı | | |

| Tablo-II | |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Kryoglobulinemili 178 Hastada Semptom ve Bulguların İnsidansı (2,10) | |
| | İnsidans (%) |
| Deri belirtileri | 80 |
| Vasküler purpura | 60 |
| Distal nekroz | 14 |
| Ürtiker | 10 |
| Livedo | 10 |
| Bacak ülserleri | 5 |
| Raynaud fenomeni | 50 |
| Akrosyanoz | 10 |
| Artralji/artrit | 35 |
| Nefrit | 20 |
| Nörolojik belirtiler | 17 |
| Hemoraji | 7 |
| Abdominal ağrı | 2 |
| Arteriyel tromboz | 1 |

jik özellikleri ile kryoglobulin sınıfı arasında korelasyon bulunamamıştır ancak genel tecrübelerle göre mikst kryoglobulinemi; sıklıkla proliferatif glomerulonefrit (özellikle SLE nefriti, poststreptokokkal nefrit), nadiren de membranöz nefritle birlikte (2, 10).

Nörolojik tutulum, kryoglobulinemili hastaların % 7-17'sinde oluşur (10). En yaygın nörolojik problem periferik nöropatidir. Genellikle nöropati 24 yıl boyunca progressiftir, daha sonra stabil hale gelir. Motor sisteme ait lezyonlar, sensoriyal lezyonlardan önce gelir, simetrik ve distal olarak ilerler. Santral nörolojik tutulum nadirdir (3).

Çeşitli ölçülerdeki santral ve periferik damarlarda hemorajik fenomen ve oklüzyon, klinik belirtilerin gelişmesine sebep olabilir. Örneğin. Intestinal infarktüs, retina) ven trombozu, retinal hemorajiler, epistaksis, hemoptizi ve melana (10,11).

Abdominal ağrı geç semptomlardandır. Yaygın lenfadenopati, ağız ve göz kuruluğu, tiroidit nadiren oluşabilir (2,4,11).

Bu belirtilerden bazılarının düşük ısıdan veya kryoglobulin agregasyonunun ve neticede kanın hiper-viskozitesinin sebep olduğu, artmış lokal plazma protein konsantrasyonundan sonuçlandığı görülür. Diğer durumlarda, kryoglobulinin direk olarak vaskülopati ile ilişkisi yoktur, daha ziyade dolaşan solubl immün komplekslere bağlı in vivo inflamatuvar vasküler harabiyetin varlığını yansıtır (10).

İnfeksiyon, lenfoproliferatif veya otoimmün bir hastalık gibi klinik durumların olduğu mikst kryoglobulinemi gelişen hastalar, şüphesiz, kryoglobulinemiye atfedilen semptom ve bulgulara ilaveten, altta yatan hastalığa ait özellikleri de gösterirler (11).

KAYNAKLAR

1. Andersen BR, JT Tesar: Biological and physical properties of a human M-cryoglobulin and its monomer subunit. Clin Exp. Immunol., 9: 795, 1971.
2. Brouet JC, JP Clauvel, F Danon: Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am. J. Med., 57: 775, 1974.
3. Cryer PE, JM Kissane: Cryoglobulinemia (Clinicopathologic conference). Am. J. Med, 68: 757, 1980.
4. Gorevic PJ, IIJ Kassab, Y Levo: Mixed cryoglobulinemia. Clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. Am. J. Med. 69: 287, 1980.
5. Hanauer LB, CL Christian: Studies of cryoproteins and systemic lupus erythematosus. J. Clin. Invest., 46: 400, 1967.
6. Lerner AB, CJ Watson: Studies of cryoglobulins. Am. J. Med. Sci., 214: 416, 1947.
7. Levo Y: Nature of cryoglobulinaemia. Lancet, 1: 285, 1980.
8. Meitzer M, EC Franklin: Cryoglobulinemia. A study of twenty-nine patients. Am. J. Med., 40: 828, 1966.
9. Stiles DP, JD Stobo, IUI Fudenberg, JV Wells: Basic and Clinical Immunology. Lange Medical Publications 5th edition, Los Altos, California 94022, 331, 460-461, 1984.
10. Winfield JB: Cryoglobulinemia. Hum. Pat. 14: 350, 1983.
11. Wintrobe MM: Clinical Hematology. 8th edition, Lea Febiger, Philadelphia, 1788-1797, 1981.
12. Wintrobe MM, MV Buell: Hyperproteinemia associated with multipl myeloma. Bull. Johns Hopkins Hosp., 52: 156, 1933.