

BÖLÜM 22

KRİYOglobULİNLER VE KRİYOglobULİN

İsmail UÇAR¹

Kriyoglobulinler, düşük sıcaklıkta in-vitro olarak çökelti oluşturan ve 37°C ve üzeri sıcaklıkta tekrar çözünen anormal immunglobulinlerdir. Serumda kriyoglobulin varlığı ise ‘Kriyoglobulinemi’ olarak adlandırılır. İlk defa 1933 yılında Raynaud fenomeni olan bir hasta kanında Wintrobe ve Buell tarafından tanımlanmıştır.

Brouet sınıflandırması farklı kriyoglobulinemi türlerini ayırt etmek için en yaygın kullanılan sınıflandırmadır. Kriyoglobulinlerin kimyasal ve immünolojik özelliklerine göre üç tür tanımlanmıştır:

Tip I Kriyoglobulinemi; tek bir immunglobulin tipinin monoklonal olarak artışı ile karakterizedir, immunglobulin genellikle IgM yapısında, daha nadir olarak IgG veya IgA yapısında olabilir. Tüm kriyoglobulinemilerin yaklaşık %10-15’ini oluşturur ve her zaman multiple myeloma (MM), Waldenstrom makroglobulinemisi (WM), önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS), kronik len-

fositik lösemi (KLL) ve B hücreli non-hodgkin lenfoma (B-NHL) gibi B lenfosit aktivasyonu ile giden hematolojik hastalıklarla ilişkilidir.

Tip II ve Tip III kriyoglobulinemiler tipik olarak IgM ve IgG’lerden oluşur, bu nedenle miks kriyoglobulinemiler (MC) olarak adlandırılır. Karakteristik olarak MC’lerin IgM bileşeni romatoid faktör aktivitesine sahiptir ve bu nedenle immun kompleks oluştururlar. Tip II kriyoglobulinemide poliklonal immunglobulinler monoklonal immunglobulinler ile immun kompleks oluşturur. En sık monoklonal IgM-poliklonal IgG kompleksi görülür (miks monoklonal kriyoglobulinemi). Monoklonal IgM RF aktivitesine sahiptir, antijen ile bağlı olan IgG’nin Fc parçasına bağlanır ve immun kompleks oluşturur. Tip III kriyoglobulinemide yalnızca poliklonal immunglobulinler bulunur, poliklonal IgG ve IgM’ler immun kompleks oluşturur (miks poliklonal kriyoglobulinemi). Miks kriyoglobulinemiler sıklıkla enfeksiyonlar (özellikle kronik HCV),

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, dr.ismailucar@gmail.com



düzenlenmelidir. İmmunsupressif tedaviler ve biyolojik ajanlar B hücrelerini baskılamak, antiviral tedaviler altta yatan HCV gibi viral hastalıkların tedavisi ve plazma değişimi dolaşımdaki kriyoglobulinlerin uzaklaştırılması için kullanılmaktadır. HCV ilişkili ağır olmayan enfeksiyöz CV sadece direkt antiviral ajanlarla (DAA) tedavi edilebilir. DAA'lar 12 haftalık tedavi ile %97-100 oranında sürekli viral yanıt ve interferon temelli tedavilere göre daha az toksik etki nedeniyle HCV tedavisinde 'oyunu değiştiren ajanlar' olarak kabul edilmiştir.

Şiddetli tutulumu olan hastalarda glukokortikoid, immunsupressifler gereklidir ve hasta stabil olduğunda DAA'lar başlanabilir. Vaskülitik hasarı hızla kırmak için yüksek doz steroid ile tedaviye başlanılmalıdır. İmmunsupressif ajan olarak rituksimab diğer konvansiyonel ajanlara göre daha önce seçilebilir. Konvansiyonel ajanlara (siklofosamid, azatiopirin, metotreksat) göre daha yüksek oranda remisyon (%3,5-8'e karşın %64-83) sağladığı ve HCV enfeksiyonunda kötüleşmeye neden olmadığı tespit edilmiştir. Haftada bir 375 mg/m² 4 haftalık tedavi veya 2 haftada bir 1000 mg uygulama şeklinde kullanılabilir. Hafif şiddetteki olgularda azatiopirin (2 mg/kg/gün) ve mikofenolat mofetil (1-2 gr/gün) tercih edilebilecek ajanlardır.

Plazmaferez ve plazma değişimi kriyoglobulinlerin ve immun komplekslerin dolaşımdan uzaklaştırılmasında etkilidir. Plazma değişimi yapılacak hastalar rituksimab tedavisi almakta ise tedavi plazma değişimi ile ilaç ortamdan uzaklaştırılacağı için plazma değişimi sonrasında verilmelidir. İmmunsupressif tedavi verilmeksizin yapılan plazmaferez sonrasında rebound kriyoglobulin sentezi olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Adinolfi LE. et al. Epidemiology, clinical spectrum and prognostic value of mixed cryoglobulinaemia in hepatitis C virus patients: a prospective study. *Ital. J. Gastroenterol.* 28: 1-9 (1996).
2. Andersen BR. et al. Biological and physical properties of a human m-cryoglobulin and its monomer subunit. *Clin Exp Immunol.* 9: 795-807 (1971).
3. Arribas JR. et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Rev. Infect. Dis.* 13: 770-771 (1991).
4. Beddhu S. et al. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore)* . 81: 398-409 (2002).
5. Bonnet F. et al. Prevalence of cryoglobulinemia and serological markers of autoimmunity in human immunodeficiency virus infected individuals: a cross-sectional study of 97 patients. *J Rheumatol.* 30: 2005-10 (2003).
6. Brito-Zerón P. et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2: 16047 (2016).
7. Brouet, JC. et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am. J. Med.* 57: 775-788 (1974).
8. Carloni G. et al. Heterogeneity and coexistence of oncogenic mechanisms involved in HCV-associated B-cell lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 138: 156-71 (2019).
9. Charles ED. et al. Clonal expansion of immunoglobulin M+ CD27+ B cells in HCV-associated mixed cryoglobulinemia. *Blood* 111: 1344-56 (2008).
10. Charles ED. et al. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int.* 76: 818-24 (2009).
11. Damoiseaux J. et al. Diagnostics and Treatment of Cryoglobulinaemia: It Takes Two to Tango. *Clin Rev Allerg Immun.* 47:299-310 (2014).
12. De Vita S. et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 64:843-53 (2012).
13. Di Stasio E. et al. C1- regulates cryoglobulin structure: a new hypothesis for the physiopathological mechanism of temperature non-dependent cryoprecipitation. *Clin Chem Lab Med.* 42: 614-20 (2004).
14. El-Shamy A. et al. The Complement System and C1q in Chronic Hepatitis C Virus Infection and Mixed Cryoglobulinemia. *Front Immunol* . 2018;9:1001
15. Fabris M. et al. B-Lymphocyte stimulator (BLyS) up-regulation in mixed cryoglobulinaemia syndrome and hepatitis-C virus infection. *Rheumatology (Oxford)*. 46: 37-43 (2007).
16. Ferri C. et al. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 55:4-13 (2002).
17. Ferri C. et al. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol.* 7: 327-43 (2015).

18. Ferri C. et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 33: 355–74 (2004).
19. Ferri C. et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev* 11: 48–55 (2011).
20. Fuentes A. et al. Understanding the Cryoglobulinemias. *Curr Rheumatol Rep.* Nov 19; 21:60 (2019).
21. García-Carrasco M. et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 30:366–73 (2001).
22. Gemignani F. et al. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 76: 1410–4 (2005).
23. Gorevic PD. et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med.* 69: 287–308 (1980).
24. Grey HM, Kohler PF. Cryoimmunoglobulins. *Semin Hematol.* 10: 87–112 (1973).
25. Lauletta G. et al. Impact of Cryoglobulinemic Syndrome on the Outcome of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A 15-Year Prospective Study. *Medicine (Baltimore).* 92: 245–56 (2013).
26. Lunel F. et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 106: 1291–1300 (1994).
27. Monti G. et al. Prevalence of mixed cryoglobulinaemia syndrome and circulating cryoglobulins in a population-based survey: the Origgió study. *Autoimmun. Rev.* 13: 609–614 (2014).
28. Muchtar E. et al. How I Treat cryoglobulinemia. *Blood.* 129: 289–98 (2017).
29. Pietrogrande M. et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus- infected patients. *Autoimmun. Rev.* 10: 444–454 (2011).
30. Pileri P. et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 282: 938–41 (1998).
31. Ramos-Casals M. et al. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 379: 348–60 (2012).
32. Retamozo S. et al. Cryoglobulinemic disease. *Oncology (Williston Park)* 27: 1098–105 (2013).
33. Roccatello D. et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 4:11(2018).
34. Roccatello D. et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 49:69–82 (2007).
35. Saadoun D. et al. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 43: 1337–1345 (2006).
36. Saadoun D. et al. Hepatitis C virus associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res.* 63: 427–35 (2011).
37. Sansonno D. et al. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. *J Immunol.* 183: 6013–20 (2009).
38. Shihabi ZK. Cryoglobulins: An important but neglected clinical test. *Ann Clin Lab Sci.* 36: 395–408 (2006).
39. Tarantino A. et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 47: 618–23 (1995).
40. Tedeschi A. et al. Cryoglobulinemia. *Blood Rev* 21: 183–200 (2007).
41. Terrier B, Karras A, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)* 92: 61–8 (2013).
42. Terrier B, Krastinova E. et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood;* 119:5996–6004 (2012).
43. Terrier B, Saadoun D. et al. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in hepatitis C virus-related systemic vasculitis: a case-control study from a single-centre cohort of 163 patients. *Gut.* 59:1709–15 (2010).
44. Tzioufas AG, et al. Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases. Evidence of circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 29:1098–104 (1986).
45. Wintrobe M, Buell M: Hyperproteinemia associated with multiple myeloma: With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bull Johns Hopkins Hosp* 52:156–65 (1933).
46. Zaltron S, Puoti M, Liberini P, Antonini L, Quinzani M, Manni M, et al. High prevalence of peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with symptomatic and asymptomatic cryoglobulinaemia. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 30: 391–5 (1998).