

- Allg:**
- Kryoglobuline sind Serumimmunglobuline, welche in vitro bei Temperaturen  $< 37^{\circ}\text{C}$  präzipitieren. Dies hat folgende 2 Auswirkungen:
    - Hyperviskositätssyndrom (i.d.R. mit den Kryoglobulinen vom Typ I)
    - Immunmechanismus (i.d.R. mit den Kryoglobulinen vom Typ II)
  - Die Kryoglobuline sollen nicht mit den Kälteagglutininen ( $\rightarrow$  s. 125) verwechselt werden. Hier handelt es sich um Immunglobuline, die die Eigenschaft haben, Erythrozyten zu agglutinieren. Die Kälteagglutinine sind IgM-Antikörper, die bei  $4^{\circ}\text{C}$  reversibel präzipitieren.
- Urs:**
- Zahlreiche Prozesse sind bei der Kryoglobulinämie involviert: infektiös, autoimmun, neoplastisch.
- Klas:**
1. Kryoglobuline I (Häufigkeit: 5-10 %):
    - Sind monoklonale Immunglobuline, oft IgM kappa oder IgG (sehr selten aus freien Leichtketten, die man BENCE-JONES Proteine nennt) bestehend.
    - Assoziiert mit: B-Zell-Malignomen (v.a. Morbus WALDENSTRÖM, weniger häufig dem multiplen Myelom oder einer chronischen lymphatischen Leukämie).
  2. Kryoglobuline II (Häufigkeit: 55-65 %):
    - Sind gemischte Kryoglobuline, die sich aus einem monoklonalen Immunglobulin (v.a. IgM mit Rheumafaktor-Aktivität) und polyklonalem IgG zusammensetzen.
    - Assoziiert mit:
      - Hepatitis C (50-100 %), Hepatitis B ( $< 5\%$ ) u.a. chronischen Infekten (Brucellose, Cytomegalievirus, EPSTEIN-BARR-Virus, Malaria, Schistosomiasis, Syphilis u.a.)
      - Morbus WALDENSTRÖM
      - Lymphoproliferativen Erkrankungen
      - Kollagenosen (SLE, PAN) und anderen Autoimmunerkrankungen (SJÖGREN-Syndrom u.a.)
      - Hepatopathien
      - Chronischen Infekten
  3. Kryoglobuline III (gemischte Formen; Häufigkeit 30 %):
    - Es handelt sich um eine gemischte Kryoglobulinämie, bestehend aus polyklonalen Immunglobulinen (oft IgM mit Rheumafaktor-Aktivität; IgM-anti-IgG) und polyklonalem IgG.
    - Assoziiert mit:
      - Kollagenosen
      - Chronischen Infekten
- Klin:**
- Asymptomatisch
  - Symptomatisch:
    - Hautbefall infolge Ablagerung der Immunkomplexe (bei 80 %): RAYNAUD-Phänomen, Kälteintoleranz, palpable Purpura, Petechien, Hautnekrosen, Ulzera, Livedo reticularis.
    - Gelenkbefall: Arthralgie, nicht erosive Arthritis
    - Nierenbefall: Glomerulonephritis, Niereninsuffizienz
    - Neuropathie: Mononeuritis multiplex, Polyneuropathie (sensibel oder sensomotorisch)
    - Hyperviskosität: Kopfschmerzen, Lethargie, Sehstörungen (Unschärfe), Thromboembolien (v.a. bei der Kryoglobulinämie Typ I)
    - GI-Befall (selten): Bauchschmerzen wegen der Vaskulitis, Rektorrhagien. Paraklinisch: ALAT  $\uparrow$ , ASAT  $\uparrow$ .
- Lab:**
- BB + Diff, CRP, ASAT, ASAT, Kreatinin
  - Wenn ASAT/ALAT  $\uparrow$   $\rightarrow$  ad. Hepatitis-B Serologie (HBs Ag, Anti-HBs Ak und Anti-HCV Ak)
  - C3, C4 (v.a. C4 ist vermindert), Proteinelektrophorese, Rheumafaktor
  - Urinanalyse
- Vorg:**
- Anamnese + klinische Untersuchung + Labor (siehe «Klin.» und «Lab.»)
  - Gewebebiopsie mit Immunfluoreszenz
  - Suche nach: Infekt, Neoplasie, Kollagenose (s. 128 BOX 1)
- Dg:**
- Kryoglobulinnachweis im Blut (das entnommene Blut muß bei  $> 37^{\circ}\text{C}$  ins Labor transportiert und dort während 1 Woche bei  $4^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt werden).
  - Von Fall zu Fall kann die Hepatitis-C RNA in den Kryoglobulinen bestimmt werden.
  - Hepatitis-C Serologie:
    - Anti-HCV Ak
    - Bei positiven Anti-HCV Ak soll die Virämie bestimmt werden (mittels PCR-Methode).

#### Für die PRAXIS

- Bei  $> 90\%$  der Patienten mit einer Kryoglobulinämie findet man eine zugrunde liegende Krankheit. Der häufigste Grund einer Kryoglobulinämie ist die **Hepatitis C**.
- Die häufigste Hautmanifestation bei kryoglobulinämischer Vaskulitis ist die **Purpura**.
- Eine «essentielle Kryoglobulinämie» kann erst nach Ausschluss einer möglichen zugrunde liegenden Krankheit bestätigt werden, wie zum Beispiel: Kollagenose, maligne Blutkrankheit, Infekt (v.a. Hepatitis C).