کرایوگلوبولینمیا از دیدگاه بالینی و آزمایشگاهی

● دکتر ناهید نصیری
دکترای تخصصی خون شناسی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

● دکتر حبیب اله گل افشان
دکترای علوم آزمایشگاهی، دکترای تخصصی خون شناسی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز
golafshanh@sums.ac.ir

❑ چکیده

کرایوگلوبولین ها ایمنوگلوبولین هایی هستند که در حرارت زیر ۳۷ درجه سانتی گراد رسوب می‌کنند. تایپ یک کرایوگلوبولین تنها از یک ایزوتایپ IgM منوکلونال شکل گرفته در حالی که تایپ‌های ۲ و ۳ در گروه کرایوگلوبولین های مخلوط IgG و IgM قرار می‌گیرند. بدخیمی‌های لنفوپرولیفراتیو، عفونت‌ها به ویژه هپاتیت C و بیماری‌های اتوایمیون از علل ایجاد کرایوگلوبولین ها هستند. واسکولیت، آرترالژی، ضایعات پوستی، اختلالات نورولوژیک و درگیری کلیه از عوارض کرایوگلوبولین ها هستند.

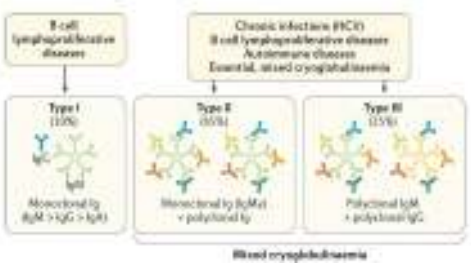
کلید واژه: کرایوگلوبولین، هپاتیت C، واسکولیت، بدخیمی‌های لنفوپرولیفراتیو

کرایوگلوبولین ها ایمنوگلوبولین هایی هستند که در حرارت زیر ۳۷ درجه رسوب کرده و در ۳۷ درجه محلول می‌شوند. کرایوگلوبولین در موارد بالینی گوناگونی از قبیل اختلالات هماتولوژیک، عفونت‌های ویروسی به ویژه هپاتیت C و بیماری‌های خود ایمن یافت می‌شوند. در واسکولیت ناشی از کرایوگلوبولین (CG) امکان دارد تمام منبع کمپلکس‌های کرایو روی دیواره عروق رسوب کرده و با جواب منفی آزمایشگاه روبرو شویم و در این موارد چک کردن سریال آزمایش CG (کرایوگلوبولین) لازم است (۱).

از دیرباز کرایوگلوبولین در سه دسته یا تایپ یک، دو و سه تقسیم بندی گردیده است.

تایپ یک به یک ایزوتایپ یا کلاس ایمنوگلوبولین غالباً از جنس IgM اشاره دارد که بیشتر در رابطه با اختلالات هماتولوژیک مانند مالتیپل میلوما (MM)، ماکروگلوبولینمی والدنشتروم، گاماپاتی منوکلونال با اهمیت ناشناخته (MGUS)، لوسمی مزمن لنفوسیتیک (CLL) و لنفوم غیر هوچکین لنفوسیت‌های B همراهی دارد.

تایپ های دو و سه کرایوگلوبولین از ایمنوگلوبولین های IgM و IgG شکل گرفته‌اند و از این رو به آن‌ها تایپ‌های مخلوط (Mixed) گفته می‌شود و به طور ویژه جزء IgM فعالیت فاکتور روماتوئید و توانایی ایجاد کمپلکس دارد. تایپ ۲ از مجموعه IgM منوکلونال و IgG پلی کلونال در حالی که تایپ ۳ هر دو جزء IgM و IgG پلی کلونال هستند (۲).



شکل ۱. تایپ‌های مختلف کرایوگلوبولین در اختلالات لنفوپرولیفراتیو، بیماری‌های ویروسی و بیماری‌های خودایمن

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

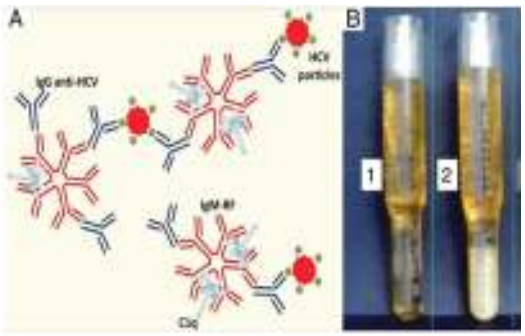
جدول ۱. دلایل اصلی کرایوگلوبولینمی



حدود ۴۰ تا ۶۰ درصد مبتلایان به HCV دارای کرایوگلوبولینمی مخلوط هستند و تنها حدود ۵٪ از این بیماران مبتلا به واسکولیت می‌شوند. گفتنی است که حضور کرایوگلوبولینمی در هپاتیت C همراهی بیشتری با سیروز و فیبروز کبدی دارد. حدود ۷ تا ۱۷ درصد مبتلایان به HIV دارای کرایوگلوبولینمی بوده و در عفونت‌های همزمان HIV/HCV شانس مثبت شدن کرایو به ۳۵ تا ۶۴ درصد می‌رسد. حدود ۲ درصد موارد واسکولیت ناشی از کرایو در ارتباط با هپاتیت B است (۳).

مدل مطالعه شده تایپ ۲ کرایوگلوبولینمی مربوط به هپاتیت C است. پروتئین E2 پوشش غشایی ویروس به گیرنده CD81 که یک پروتئین عرض غشایی لنفوسیت‌های B است می‌چسبد. این گیرنده در ارتباط و کمپلکس با گیرنده‌های CD19 و CD21 است. ویروس از طریق همین پروتئین به هپاتوسیت ها نیز متصل می‌شود. تکثیر ویروس در سلول‌های تک هسته‌ای CD19 مثبت مشاهده شده است. با اتصال ویروس به سلول‌های لنفوسیت و فعال شدن آن‌ها توسعه پلی کلونال رخ می‌دهد. از ویژگی این تایپ از کرایوگلوبولین حضور لنفوسیت‌هایی است که IgM منوکلونال تولید می‌کنند که خاصیت فاکتور روماتوئید برای IgG پلی کلونال دارد که در نهایت به پروتئین‌های مرکزی ویروس اتصال می‌یابند (۱).

تکثیر لنفوسیت‌ها و فعال شدن آن‌ها در هپاتیت C علایم روماتولوژی مانند واسکولیت و سندرم سیکا را به دنبال دارد. علایم اندوکرینولوژی سندرم ویروسی شامل دیابت اتوایمیون و التهاب تیروئید خودایمن (Autoimmune thyroiditis) است. علایم هماتولوژی شامل کم خونی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و لنفوم سلول‌های B است و علایم ریوی (Pneumology) آن شامل بیماری میان بافتی (Interstitial) ریوی است.



شکل ۲. هپاتیت C از علت‌های شایع کرایوگلوبولینمی مخلوط است. رسوب کمپلکس‌های IgM و IgG عوارض گوناگون پوستی و عروقی را ایجاد می‌کند

ویژگی‌های خاص کرایوگلوبولین تایپ یک انسداد عروقی ناشی از رسوب کرایوگلوبولین است. پورپورا، پدیده رینالد، گانگرین اندام‌های انتهایی و نوروپاتی محیطی از علایم مهم است.

به ندرت مشکلات کلیوی و لیودورتیکولاریس مشاهده شده است. مقدار کرایوکریت معمولاً بالای ۵ درصد و ممکن است بالغ بر ۵۰ درصد گردد و امکان ایجاد هایپرویسکوزیته بیشتر از 4cp وجود دارد که با کاهش بینایی، خون دماغ، سردرد و گیجی تظاهر می‌کند.

کرایوگلوبولین مخلوط در حدود ۲۵ درصد از مبتلایان به لوپوس و ۱۰ درصد بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید گزارش شده است. حدود ۵ تا ۲۰ درصد بیماران مبتلا به شوگرن (Sjogren s) اولیه ممکن است دارای تایپ ۲ کرایوگلوبولین باشند و این همراهی ممکن است با تظاهرات خارج از غده‌ای (Extraglandular) از قبیل واسکولیت سیستمیک و لنفوم سلول‌های B همراه شود (۴).

در مطالعه‌ای که در ایتالیا بر روی ۱۲۵۵ بیمار با علایم سیستمیک واسکولیت در ارتباط با HCV انجام گردید نشان داده شد که این بیماران ۳۵ بار بیشتر نسبت به بیماران بدون کرایوگلوبولینمی احتمال ابتلا به لنفوم سلول‌های B غیرهوچکین دارند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

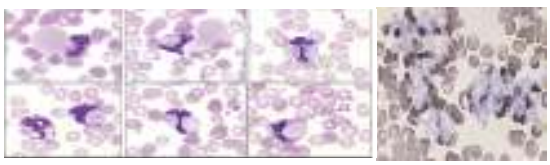


شکل ۳. واسکولیت و التهاب عروق ناشی از رسوب کرایو در دیواره عروق است. فعال شدن کمپلمان بر شدت ضایعات پوستی می‌افزاید

بـا توجه به اینکه کرایوگلوبولین های تایپ ۲ و ۳ خاصیت فاکتور روماتوئید دارند ایجـاد کمپلکس‌های ایمنی کرده و فعال شـدن کمپلمان را در پی دارند. التهـاب عروق ریز تا متوسـط (Vasculitis) با سـه تایی پورپورا، خسـتگی و آرترالـژی (Meltzer triad) بـروز می‌کنـد. گاهی یک مجموعه از علایم بالینی شـامل زخم‌های پوستی، نوروپاتی محیطی، گلومرولونفریت، هپاتیت، سندرم سیکا، هماچوری، پروتئینوری، سندرم هایپرویسکوزیته، اختلالات غدد درون‌ریز و بیماری‌های قلبی عروقی گزارش شـده اسـت. آزمایشگاه کاهش سـطح کمپلمان C4، مثبت شدن فاکتور روماتوئید و کرایوکریت بیشتر از ۵ درصد را نشان می‌دهد. کرایوکریت بیشـتر از نیم تا یک درصد یا غلظت کرایوی بیشتر از ۲ تا ۵ میلی گرم در دسی لیتر حائز اهمیت بالینی است (۵).

❑ تشخیص کرایوگلوبولینمیا

تشـخیص کرایوگلوبولینمی با تظاهـرات بالینی و مثبت شدن سرم برای کرایوگلوبولین صورت می‌گیرد. آزمایش‌های اتوایمیـون، وضعیـت بیمار از نظر ویروس‌هـای هپاتیت و HIV و لنفوم های خانواده سلول B مدنظر قرار می‌گیرند.



شکل ۴. گستره محیطی در کرایوگلوبولینمی ممکن است رسوب کرایو را به صورت توده‌های آبی رنگ خارج و داخل سلول‌های فاگوسیت کننده نشان دهد

برای آزمایش کرایوگلوبولین ۱۰ تا ۲۰ سـی سـی نمونه خـون بیمار در لوله بدون ضدانعقاد که از قبل به دمای ۳۷ درجه رسیده اسـت تهیه شده و سفارش می‌شود که محل خونگیری با حوله گرم شده قبل از خونگیری گرم شود. رعایت زنجیره گرما مهم است زیرا در این مرحله کرایوگلوبولین ها در دمـای کمتر از ۳۷ درجه سـانتی گراد روی گلبول‌های قرمز رسوب کرده و جواب منفی کاذب می‌دهند. نمونه خون بدون وقفه در حـرارت ۳۷ درجه به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه قرار داده می‌شـود تا لخته شـود. نمونه لخته شـده با دور ۲۵۰۰-۳۰۰۰ برای ۱۰ دقیقه سـانتریفیوژ می‌شود تا سرم شفاف تهیه شـود. بهتر است که داخل سـانتریفیوژ نیز با حوله داغ گرم شود. سرم تهیه شده در لوله مدرج وینتروب یا لوله معمولی ریخته و در دمای ۴ درجه یخچال قرار داده می‌شود. چنانچه آزمایش مثبت شـود رسوب سفید رنگی بعد از ۳ تا ۷ روز از نگهداری در یخچال در ته لوله مشاهده می‌شود. لوله مدرج در سـانتریفیوژ یخچال دار قرار داده و کرایوکریت (Cryocrit) محاسـبه می‌شـود. کرایوکریت شبیه به هماتوکریت محاسبه می‌شود بدین مفهوم که حجم فشـرده شده رسوب سـفید رنگ بر مبنای درصد محاسبه می‌شود. چنانچه لوله مدرج در دسترس نیست لوله آزمایش را مخلوط کرده تا رسوب یکنواخت شود و با استفاده از لوله کاپیلاری کرایوکریت محاسبه می‌شود. در افراد نرمال مقدار کرایوکریت نزدیک به صفر است و مقادیر بیش از نیم تا یک درصد دارای اهمیت بالینی اسـت. از رسوب کرایو می‌توان

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

برای تعیین تایپ استفاده کرد که برای این کار نیاز به روش ایمنوالکتروفورز و ایمنوفیکساسیون است. لوله‌ای که حاوی رسوب مثبت است بایســـتی در ۳۷ درجه قرار داده شده و بایستی شاهد حل شدن و شفاف شدن سرم بود، در غیراین صورت ممکن است رسوب فیبرین با کرایو اشتباه شده باشد (۲).



شکل ۵. آزمایش مثبت کرایوگلوبولین
بایستی با قرار دادن در حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد محلول گردد

References:

1- Alejandro Fuentes, Claudia Mardones, Paula I. Burgos. Understanding the Cryoglobulinemias. Current Rheumatology Reports (2019) 21:60.

2- Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2018;4(1):11.

3- esbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. Joint Bone Spine [Internet]. 2019 Feb 4.

4- Dammacco F, Lauletta G, Russi S, Leone P, Tucci M, Manno C, et al. Clinical practice: hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis. Clin Exp Med [Internet]. 2019;19(1):1 –21.

5- Marson P, Monti G, Montani F, Riva A, Mascia MT, Castelnovo L, et al. Apheresis treatment of cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre cohort study of 159 patients. Transfus Apher Sci [Internet]. 2018;57(5):639 –45.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]