



Cryoglobulinemische vasculitis

K.M.C. van Mierlo¹, R. van Doorn²

Cryoglobulinemische vasculitis is een relatief zeldzame variant van een immuuncomplex kleine vaten vasculitis. De differentiële diagnose van cryoglobulinemische vasculitis is uitgebreid en de bloedbepaling is frequent fout-negatief, wat het stellen van de diagnose een uitdaging kan maken. In dit artikel nemen wij u mee in het diagnostisch en therapeutisch traject van een patiënt die werd opgenomen in ons ziekenhuis.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Wij werden in consult gevraagd bij een 54-jarige man vanwege sinds 1 dag bestaande pijnlijke, rode huidafwijkingen op benen en armen. Patiënt was twee weken eerder opgenomen op de afdeling cardiologie vanwege dyspnoe d'effort op basis van ernstige rechts decompensatio cordis. Hij was bekend met een congenitaal gecorrigeerde transpositie van de grote vaten, een rechtszijdig steunhart en prerenale nierinsufficiëntie. Voor decompensatio cordis werd hij sinds opname behandeld



Figuur 1. Cutane kenmerken van cryoglobulinemische vasculitis op het onderbeen. We zagen erythemateuze tot lividekleurige purpurische plaques met centraal een vesikel of bulla.

met furosemide en bumetanide. Een week na opname ontwikkelde patiënt een *S. aureus* bacteriëmie bij flebitis van de linkerarm hetgeen werd behandeld met flucloxacilline i.v. en een eenmalige gift gentamycine.

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij op beide benen en onderarmen lenticulaire tot nummulaire scherp begrensde paars-rode purpurische plaques met in enkele centraal vesikels en bullae. Perilesionaal toonde de huid vlekkerig erytheem. De voeten waren oedemateus en de tenen koud aanvoelend. Het teken van Nikolsky was negatief en mucosaal waren er geen afwijkingen.

Differentiaal diagnostisch overwogen wij primair een vorm van vasculitis (theoretisch waren alle kleine vaten vasculitiden mogelijk). Veel minder waarschijnlijk achtten we ecthyma gangrenosum of bulleus Sweet syndroom. Histopathologisch werd in het lesionale huidbiopt een oppervlakkig en diep dermaal, perivascularair gelegen uitgebreid neutrofiel ontstekingsinfiltraat met kernpuin gezien. De vaatstructuren waren lastig te herkennen door infiltratie van neutrofiële granulocyten en fibrinoïde degeneratie van de vaatwand. Tevens was er extravasatie van erythrocyten.

Het histopathologisch beeld was typisch voor een leukocytoclastische vasculitis, die in de Chapel Hill classificatie onder de kleine vaten vasculitiden valt. [1] Mogelijke oorzaken bij patiënt waren een immuuncomplex vasculitis door geneesmiddelengebruik (met name flucloxacilline), een infectie (*S. aureus* bacteriëmie, infectieuze endocarditis, Hepatitis B of C virusinfectie), gerelateerd aan een auto-immuunaandoening, paraneoplastisch of idiopathisch. Ook een ANCA-geassocieerde kleine vaten vasculitis was op dit moment niet uitgesloten. Patiënt was tot dusver niet bekend met een auto-immuun aandoening en had in het laatste jaar geen drugs gebruikt. Immunofluorescentie onderzoek van een huidbiopt toonde aankleuring van IgM en C3c in de oppervlakkige vaten en in een enkel wat dieper gelegen vat. Er was geen aankleuring voor IgA en IgG. Een IgA vasculitis en een ANCA-geassocieerde vasculitis werden daarom minder waarschijnlijk.

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

Uitgebreid aanvullend onderzoek was inmiddels ingezet. Banale kweken lieten geen groei van pathogene bacteriën zien. Klinisch chemisch onderzoek toonde een verhoogd CRP en bezinking, hematologisch werden geen afwijkingen gevonden. Nier- en leverparameters waren niet afwijkend. Serum autoantistoffen (ANA, anti-ENA, lupus anticoagulans, IgG/M anti-cardiolipine, IgG/M β 2 glycoproteïne en ANCA) waren negatief, evenals Hepatitis B/C en hiv. De differentiaaldiagnose was op dit punt beperkt tot een immuuncomplex kleine vaten vasculitis op basis van flucloxacilline gebruik, een *S. aureus* infectie of idiopathisch, dan wel cryoglobulinemische vasculitis.

Serum reumafactoren bleken sterk verhoogd en een verlaagd C4 duidde op complementverbruik, wat kan wijzen op een cryoglobulinemische vasculitis. Screening op cryoglobulinen was reeds ingezet en was in eerste instantie zwak positief. Het onderzoek werd zekerheidshalve herhaald en werd opnieuw positief bevonden. Typering van de cryoglobulinen liet gering IgM-kappa M-proteïne en polykonaal IgG zien.

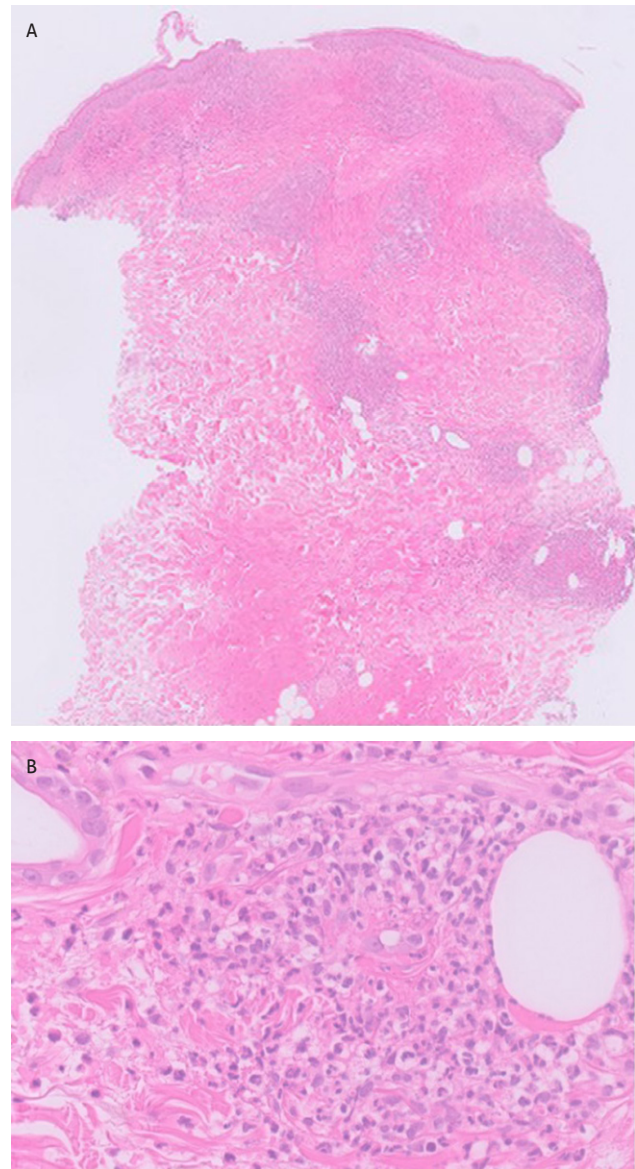
Op basis van het klinisch beeld, de bevindingen in aanvullend bloedonderzoek (reumafactoren positief, complement verlaagd en mixed cryoglobulinen positief) en histopathologisch onderzoek werd de diagnose 'type II cryoglobulinemische vasculitis' gesteld. Later in het ziektebeloop ontwikkelde patiënt een purpurische plaque op de neuspunt, wat de diagnose ondersteunde.

Noch infectie met *S. aureus* noch gebruik van flucloxacilline zijn gerapporteerd als oorzaak van cryoglobulinemische vasculitis. Ook voor een andere oorzaak waren geen aanwijzingen en derhalve hebben we bij patiënt de cryoglobulinemische vasculitis als idiopathisch beschouwd.

Patiënt werd behandeld met prednison 30 mg eenmaal daags, flucloxacilline werd gestaakt en vancomycine i.v. werd gestart. De wonden werden dagelijks uitgebreid verzorgd met in Eusol gedrenkte gazen en sanatie van necrotische huid. Ondanks deze uitgebreide behandeling ontwikkelde patiënt een pseudomonasinfectie in de beenwonden, die vanwege de ernstige cardiale comorbiditeit niet met chirurgisch debridement onder algehele anesthesie kon worden behandeld. Gezien de langdurige opname, de slechte lichamelijke conditie met ernstige cardiale problematiek en het beperkte effect van de antibiotische behandeling zonder chirurgische mogelijkheden werd actieve behandeling gestaakt. Patiënt overleed kort hierna.

BESPREKING

Cryoglobulinemische vasculitis valt onder de groep van de kleine vaten vasculitiden, in het bijzonder de immuuncomplex vasculitiden. [2] Er is sprake van een vasculitisbeeld van de huid met frequent betrokkenheid van de gewrichten, het perifere zenuwstelsel en de nieren door neerslag van cryoglobulinen. [3] Cryoglobulinen zijn immunoglobulinen in het serum die precipiteren bij temperaturen onder 37 graden Celsius en weer oplossen bij verwarmen. [4] De temperatuur waarop dit exact plaatsvindt kan per cryoglobuline verschillen. Er zijn 2 soorten cryoglobulinemiën te onderscheiden, die in 3 subtypen worden ingedeeld.



Figuur 2. Histopathologie toont een oppervlakkig en diep dermaal perivascularair ontstekingsinfiltraat (A) met infiltratie van neutrofiële granulocyten en fibrinoïde degeneratie van de vaatwand (B).

Bij type I cryoglobulinemie is doorgaans sprake van de aanwezigheid van IgM immunoglobulinen. Deze immunoglobulinen worden vaak aangemaakt in het kader van een plasmacel of lymfoproliferatieve ziekte. De antistoffen vormen precipitaten en slaan neer als reactie op koude, met vaso-occlusie tot gevolg. Er wordt echter geen inflammatoire response op gang gebracht en het klinisch beeld uit zich dan ook in een vasculopathie met livedo en necrose.

Bij type II en III cryoglobulinemie is er sprake van een mengsel aan antistoffen, ook wel mixed cryoglobulinemie genoemd. In dit geval richten monoclonale (type II) of polyklonale (type III) immunoglobulinen zich tegen lichaamseigen polyklonale immunoglobulinen. Meestal betreft het een complex van monokonaal of polykonaal IgM en polykonaal IgG. IgM immunoglobulinen die zich tegen IgG immunoglo-

bulinen richten noemen we reumafactoren. Reumafactoren werden voor het eerst beschreven bij patiënten met reumatoïde artritis, maar worden bij vele soorten reactieve of auto-immuunziekten gevormd. Reumafactoren kunnen cryoglobulinen zijn, wat betekent dat de reumafactor, anders dan bij reguliere reumafactoren, de eigenschap bezit om bij koude te precipiteren. Cryoglobulinen zullen in een deel van de patiënten in het bloed circuleren zonder symptomen of ziekte te veroorzaken. Gezonde personen kunnen zelfs na een infectie transiënte, asymptomatische cryoglobulinemie ontwikkelen. Bij cryoglobulinemische vasculitis is er sprake van een symptomatische cryoglobulinemie waarbij immunocomplexen precipiteren onder invloed van koude en de complementcascade activeren. Dit veroorzaakt een ontstekingsrespons met onder andere chemotaxie van neutrofielen en de aanmaak van pro-inflammatoire cytokinen met vaatschade tot gevolg. Hepatitis C virusinfectie is de belangrijkste oorzaak van mixed cryoglobulinemische vasculitis (ongeveer 80%), daarna volgen hepatitis B (5%), hiv, auto-immuun bindweefselziekten en lymfoproliferatieve aandoeningen.

Aan de diagnose cryoglobulinemische vasculitis kan worden gedacht bij een klinisch beeld van purpura, artralgieën en zwakte. Een veelgebruikt acroniem is SKIN (Skin: purpura, Kidney: membranoproliferatieve glomerulonefritis, Intra-articular: artralgieën, Nerves: perifere neuropathie). Aanwezige cryoglobulinen, een verlaagd C4 en verhoogde reumafactoren in het serum ondersteunen de diagnose (tabel 1). Cryoglobulinen zijn aan te tonen door afgenomen bloed op lichaamstemperatuur naar het laboratorium te vervoeren, en het na afdraaien op 4 graden Celsius te bewaren. Na ongeveer 4 dagen kan een immunoprecipitaat worden gezien. Het precipitaat kan verder worden geanalyseerd op de componenten, zoals de immunoglobulinen en Hepatitis C virus RNA. De methode is gevoelig voor fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, en hertesten is dan ook geadviseerd bij een hoge klinisch verdenking.

Behandeling is afhankelijk van de ernst en uitgebreidheid van de symptomen. Bij een mild ziektebeeld is behandeling van de onderliggende oorzaak en symptoombehandeling (bijvoorbeeld behandeling neuropathie) vaak genoeg. Eventueel kan prednison, dapson of colchicine worden gegeven. [5] Bij uitgebreide en ernstige ziekte (bijvoorbeeld met glomerulonefritis, ischemie digiti, necrose van de huid, vasculitis van darmstelsel/longen of centraal zenuwstelsel, en/of progressieve neuropathie), dient bij een hepatitis B virus/hiv-negatieve patiënt te worden gestart met immunosuppressiva in de vorm van prednison en zo nodig rituximab. [6] Bij patiënten met een Hepatitis B virus of hiv-infectie moet eerst antivirale therapie worden gestart, alvorens behandeling van de vasculitis met prednison en zo nodig rituximab in te zetten. Bij levensbedreigende ziekte kan plasmaferese worden uitgevoerd.

Cryoglobulinemische vasculitis heeft klassiek een chronisch, mild aanwezig blijvend beloop. Soms is het echter snel progressief en levensbedreigend. Bij een type I cryoglobulinemische vasculopathie is de 10-jaars overleving ongeveer 85%, bij een type II of III cryoglobulinemische vasculitis is deze met of

Tabel 1. Kenmerken en manifestaties van een mixed cryoglobulinemische vasculitis

Huidafwijkingen	Purpura onderste extremiteiten (90%), ulcera (25%)
Huidbiopt	HE: LCV*, fibrinoïde degeneratie vaatwand IF: depositie van IgM, IgG en/of C3 complement
Serum	Reumafactoren verhoogd C4 (en minder frequent C3) complement verlaagd Cryoglobulinen positief (IgM en IgG)
Overige organen	Artralgieën/artritis (70%) Perifere neuropathie (60%) Membranoproliferatieve glomerulonefritis (30%) Sicca symptomen (30%)

*Leukocytoclastische vasculitis

zonder hepatitis C virusinfectie ongeveer 65%. De prognose is afhankelijk van de organen die betrokken zijn en de ernst van de betrokkenheid, alsmede de comorbiditeit die wordt veroorzaakt door de onderliggende ziekte. De prognose is slecht bij patiënten met ernstige orgaanbetrokkenheid in de vorm van pulmonale bloedingen, intestinale vasculitis met bloedingen of ischemie, en progressieve glomerulonefritis. [7]

Concluderend staat bij een uitgebreid huidbeeld met purpurische papels en plaques een vasculitis hoog in de differentiaaldiagnose. Als aanvullend histopathologisch onderzoek het beeld van een leukocytoclastische vasculitis laat zien en bloedonderzoek verhoogde reumafactoren en een verlaagd C4 toont, dan kan dit duiden op een cryoglobulinemische vasculi-

LEERPUNTEN

- Mixed cryoglobulinemische vasculitis is een kleine vaten vasculitis op basis van cryoglobulinemische immunocomplexedeposities.
- Immunocomplexedeposities bestaan meestal uit IgM met polyclonaal IgG.
- Het klinisch beeld bestaat uit onder andere palpabele purpura, zwakte en artralgieën.
- Het resultaat van bloedonderzoek naar cryoglobulinen kan fout-negatief zijn en het onderzoek moet daarom worden herhaald bij een sterke klinische verdenking.
- Beleid en prognose zijn afhankelijk van de ernst van orgaanbetrokkenheid en de comorbiditeit ten gevolge van de onderliggende ziekte; vaak betreft dit hepatitis C/B of een lymfoproliferatieve aandoening.

TREFWOORDEN

leukocytoclastische vasculitis – cryoglobulinen – reumafactor – complement - purpura

KEYWORDS

leukocytoclastic vasculitis – cryoglobulines - rheumatoid factor – complement - purpura

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

tis. Bepaal in dit geval cryoglobulinen en hertest bij een sterke klinische verdenking maar negatief resultaat. Gezien de sterke associatie met hepatitis C, hepatitis B virus en hiv-infectie moeten deze altijd worden uitgesloten.

LITERATUUR

1. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:603-6.
2. Bologna J, Schaffer JV, Cerroni L. Ch 24 Cutaneous vasculitis. 4e ed. Philadelphia: Elsevier, 2018;424-5.
3. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Review Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:11.
4. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012;379:348-60.
5. Monti G, Saccardo F, Rinaldi G, et al. Colchicine in the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13 Suppl 13:S197-9.
6. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multi-center cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;11:48-55.
7. Nardi N, Nicolás JM, Forns X, et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:189-96.

CORRESPONDENTIEADRES

Kim van Mierlo

E-mail: k.m.c.van_mierlo@lumc.nl