

Cutane vasculitis: meestal uitgelokt door een infectie, echter soms is een maligniteit de oorzaak!

K.S. Blankestijn¹, J.P. Esser², D.P. Hayes³, E.C. Hagen⁴, M.T. Bousema⁵

¹ Semi-arts interne geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort, thans: anios interne geneeskunde, Diakonessenhuis Utrecht

² Nucleair Geneeskundige, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

³ Patholoog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

⁴ Internist-nefroloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

⁵ Dermatoloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Correspondentieadres:

K.S. Blankestijn

E-mail: k.s.blankestijn@gmail.com

Vasculitis is de verzamelnaam voor een heterogene groep aandoeningen gekenmerkt door vaatwandschade ten gevolge van een inflammatoir proces. Bij leukocytoclastische vasculitis is sprake van fragmentatie van granulocyten veelal in kleine huidvatjes.¹ Dit beeld presenteert zich met niet-wegdrukbaar maculae en palpabele purpura op afhangende ledematen al dan niet met oedeem. Hierbij hoort een uitgebreide differentiële diagnose.^{2,3} Wij beschrijven een patiënt met cutane vasculitis en afwijkingen op PET-CT passend bij een maligniteit ter plaatse van het rectosigmoid, terwijl geen andere oorzaak voor vasculitis werd gevonden.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Het betrof een 84-jarige man met, behoudens Dupuytren aan beide handen, een blanco voorgeschiedenis en geen medicatiegebruik. Patiënt presenteerde zich op de Eerste Harthulp in verband met kortademigheid waarna atriumfibrilleren werd vastgesteld en gestart werd met Lanoxin. Echter, bij lichamelijk onderzoek bleek tevens sprake van een huidbeeld: op beide onderbenen confluërende palpabele purpura met verspreid discrete crusteuze laesies met fors pitting oedeem voornamelijk op de voeten (figuur 1).

Patiënt werd opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde. Hij vertelde sinds zes weken toenemend vermoeid te zijn en twee kilo te zijn afgevalen. Tevens waren de onderbenen steeds dikker geworden. Sinds drie weken was toenemend roodheid op de benen aanwezig. Daarnaast vertelde patiënt de laatste maanden droge ogen en een droge mond te hebben en regelmatig een witte verkleuring van vingertoppen die binnen enkele uren wegtrok. De overige tractusanamnese was niet bijdragend.



Figuur 1. Het huidbeeld waarmee onze patiënt zich presenteerde.

Klinisch zagen wij een niet-zieke patiënt met bovengenoemd huidbeeld (figuur 1). Elders op

het lichaam werden geen huidafwijkingen gezien. Overig lichamelijk onderzoek was, behoudens een irregulaire pols, zonder afwijkingen.

Microscopisch onderzoek van een stansbiopsie van het rechteronderbeen toonde het beeld van leukocytoclastische vasculitis met ulceratie van overliggende epidermis en secundaire bacteriële infectie (figuur 2). Immunofluorescentieonderzoek toonde aspecifieke bevindingen. Dermale bloedvaten toonden grove deposities van fibrinogeen alsmede C3c. Er was sprake van geringe intravasculaire depositie van IgM. IgA, IgG en C1q waren negatief. Bloedonderzoek toonde zwak positieve ANA. Daaropvolgende ENA-screening (inclusief SSA-Ro en SSB-La) was negatief. Tevens waren de ANCA GBM/MPO/PR₃ dot-blot, latex/RA en anti-CCP negatief. Overig screenend laboratoriumonderzoek voor vasculitis was niet bijdragend.

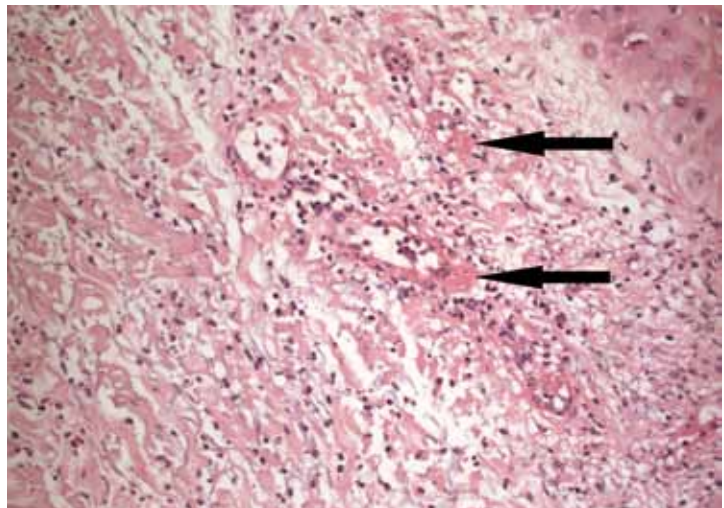
Voordat het diagnostisch proces vervolgd kon worden werd het beloop gecompliceerd door opname op de hartbewaking in verband met cardiogene shock waarbij sprake bleek te zijn van ernstig hartfalen. Bij coronairangiografie werden geen tekenen van vasculitis van de coronairarteriën gezien.

Aanvankelijk werd er gedacht aan een systeemziekte als oorzaak van het klinisch beeld. Aanvullend (serologisch) onderzoek gaf daar echter geen bevestiging voor. Het betreft dan ook een tot dat moment onverklaarde leukocytoclastische vasculitis. Omdat werd gedacht aan een paraneoplastisch verschijnsel werd een CT-thorax-abdomen verricht waarop een focale verdichting in de rechterbovenkwab van de long werd gezien en FDG PET-CT volgde. Hierop bleek de afwijking in de long niet pathologisch. Wel was sprake van pathologische FDG-stapeling ter plaatse van het rectosigmoïd met duidelijke darmwandverdickening passend bij maligniteit (figuur 3, links). Dit beeld zou in theorie ook kunnen passen bij een vasculitisbeeld met daarbij ischemie met dientengevolge ontsteking/inflammatie waardoor FDG-opname. Echter, aangezien er ook een verdachte lymfkliermetastase presacraal bij het rectosigmoïd bleek te zijn (figuur 3, rechts) lijkt het geheel toch het meest pas-

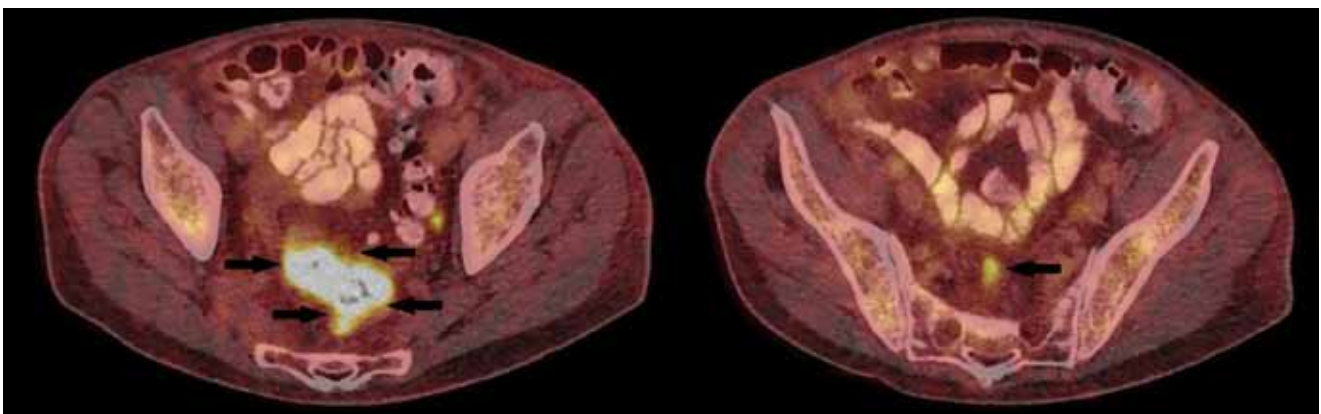
send bij een maligniteit. Gedurende voorbereiding voor coloscopie verslechterde de toestand van patiënt acuut; patiënt is overleden waarbij oorzakelijk werd gedacht aan darmischemie in combinatie met hartfalen. Er werd geen toestemming voor obductie verkregen.

BESPREKING

De Richtlijn Diagnostiek kleinevatenvasculitis 2010 (CBO) beschrijft onderliggende oorzaken geïdentificeerd bij patiënten die zich presenteerden met cutane kleinevatenvasculitis (tabel 1). In 30-63% van de gevallen van cutane vasculitis betreft het een geïsoleerde vasculitis. Meest gerapporteerde infecties geassocieerd met vasculitis zijn bacteriële infecties met voornamelijk streptokokken en virale infecties, medicatie die vasculitis kan uitlokken is zeer divers, maligniteiten die bij vasculitis gevonden kunnen worden zijn veelal paraproteïnemieën of lymfoproliferatieve aandoeningen en bij bindweefselziekten kan bijvoorbeeld gedacht worden aan dermatomyositis of (systemische) lupus erythematoses.²



Figuur 2. PA van het huidbeeld vergroting 200x, HE gekleurd. Te zien is het beeld van leukocytoclastische vasculitis. Kenmerkend is de fragmentatie van granulocyten (= leukocytoclasie) met fibrinoïde destructie van vaatwanden (zie pijlen). Het infiltraat bestaat uit neutrofielen en soms eosinofielen (granulocyten) in tegenstelling tot lymfocyten.



Figuur 3. Transversale doorsnede van CT-beeld en fusiebeeld van CT met FDG-PET-beeld 65 minuten na 150 MBq FDG. Links: Pathologisch verdikte darmwand met pathologische FDG-opname. Rechts: Pathologisch vergrote klier met pathologische FDG-opname.

Tabel 1. Onderliggende oorzaken bij patiënten die zich presenteren met cutane vasculitis (uit: CBO. Richtlijn diagnostiek kleinevatenvasculitis 2010.²).

Auteur	Sais	Hodge	Gysel-brecht	Sanchez	Watts	Jessop	Blanco	Garcia-Porrúa	Gibson	Fiorentino	Range (%)
Aantal patiënten (n)	160	54	63	101	84	69	303	62			
Infecties	28		10	9	5	35	3	11		15-20	3-35
Medicatie	10	11	8	13	1	9			5	10-15	1-15
Maligniteiten	10	2	3	8	8	4	2	4	5	<5	2-10
Bindweefselziekten	8					23			22		8-23
RA		6	2	12	1		6	12			1-12
SLE		6	6	6	5		2	8			2-8
Sjögren		2		3	3		1	3			2-3
Behçet	2		3					2			2-3
Sarcoïdose	2						1	1			1-2
Hypergamma-globulinemie		4		2							2-4
Cryoglobulinemie	1		2	3			7	5			1-7
HSP		4	10				23	15	15		4-23
PAN			2	7			10	4			2-10
Wegener			3	3	6		2	2			2-6
Churg-Strauss	3				3		1				1-3
Darmziekten	3										2-5
Overig	3				3		1	2			1-3

Het pathofysiologisch mechanisme achter het ontstaan van leukocytoclastische vasculitis als paraneoplastisch verschijnsel is tot op heden niet opgehelderd. Een aantal hypothesen:^{4,7}

1. Door het maligne proces verminderd vermogen tot verwijderen van immuuncomplexen;
2. Productie van immuunglobulines die niet alleen gericht zijn tegen abnormale tumorcellen maar ook tegen normaal endotheel;
3. Cytokinerelease door maligniteit hetgeen vaatwandschade veroorzaakt;
4. Een vorm van vertraagde hypersensitiviteitsreactie op depositie van tumoreiwitten in de vaatwand.

Door Loricera et al. werden 421 patiënten met cutane vasculitis retrospectief geanalyseerd op aanwezigheid van onderliggende maligniteiten, waarbij werd aangehouden dat het vasculitisbeeld mogelijk geassocieerd was met maligniteiten wanneer er geen andere factoren verklarend voor vasculitis waren (zoals infecties, medicatie en herkende auto-immuunziekten), wanneer beide ziekten gelijktijdig (≤ 12 maanden) optraden en/of wanneer er gedurende follow-up gelijktijdig recidieven van beide

ziekten optraden.³ Bij 16 (3,8%) volwassen patiënten bleek sprake van een maligniteit; 9 hematologische maligniteiten (onder andere non-hodgkinlymfoom, myelodysplastisch syndroom, leukemieën), 7 solide tumoren (3 plaveiselcelcarcinomen in hoofd-halsgebied, 2 mammacarcinomen, 1 blaascarcinoom en 1 adenocarcinoom van de long). 3,8% komt overeen met andere eerder verrichte kleinere studies waarin 2 tot 5% van de patiënten met leukocytoclastische vasculitis een maligniteit hadden, merendeels hematologisch maar ook solide tumoren.^{3,7}

Bij onze patiënt was hoogstwaarschijnlijk sprake van een rectosigmoidcarcinoom. Omdat geen andere oorzaak voor cutane vasculitis werd gevonden gaan wij ervan uit dat het veronderstelde carcinoom de oorzaak was.

In literatuur worden aanbevelingen gedaan wanneer gedacht moet worden aan paraneoplastische oorzaken van leukocytoclastische vasculitis. Bij patiënten die zich presenteren met cutane vasculitis zal altijd anamnese en lichamelijk onderzoek moeten worden gedaan gevolgd door gericht laboratoriumonderzoek en op indicatie, afhankelijk van eerdere bevindingen (zoals snel ontstaan van een huidbeeld, hoge leeftijd

en een slechte of geen respons op corticosteroiden of andere immuunsuppressie) aanvullend onderzoek.^{4,5,7,8} Wanneer sprake is van onverklaarbare vasculitis na anamnese en/of het lichamelijke onderzoek en er bij aanvullend onderzoek aanwijzingen zijn voor onderliggende maligniteiten zal (voor leeftijd geschikte) screening op maligniteiten moeten plaatsvinden.^{3,8}

Zoals bij ieder paraneoplastisch verschijnsel bestaat de behandeling van een paraneoplastische cutane vasculitis uit zo mogelijk een behandeling van onderliggende maligniteit; de cutane vasculitis zal dan in remissie gaan.³

LITERATUURLIJST

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65(1):1–11
2. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Richtlijn diagnostiek kleinevatenvasculitis. Utrecht; Van Zuiden Communications. 2010. p. 31
3. Loricera J, Calvo-Rio V, Ortiz-Sanjuan F et al. The Spectrum of Paraneoplastic Cutaneous Vasculitis in a Defined Population Incidence and Clinical Features. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:331–343
4. Racanelli V, Prete M, Minoia C et al. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmunity Reviews*. 2008;7:352–8
5. Ruginé R, Dadonienė J, Aleknavičius E et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. *Clin Rheumatol*. 2011;30:373–380
6. Gonzalez-Gay MA García-Porrúa C, Salvarani C et al. Cutaneous vasculitis and cancer: a clinical approach. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:305–7
7. Buggiani, G, Krysenka A, Grazzini M et al. Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes. *Dermatologic Therapy*. 2010;23:597–605
8. Callen JP. Paraneoplastic Cutaneous Vasculitis – Incidence and Predictive Features, reviewing Loricera J et al. *Medicine (Baltimore)* Nov 2013. *NEJM Journal Watch*. Nov182013 [online tijdschrift].

SAMENVATTING

Paraneoplastische leukocytoclastische vasculitis is een zeldzame variant van cutane vasculitis veroorzaakt door onderliggende neoplasieën, merendeels hematologische maligniteiten maar ook solide tumoren. Door het, waar mogelijk, behandelen van de maligniteit zal het huidbeeld veelal in remissie gaan. Bij patiënten met onverklaarbare vasculitis na anamnese, lichamelijke onderzoek en aanvullend onderzoek moet een paraneoplastisch verschijnsel worden overwogen en zal, wanneer de verdenking daarop hoog is, (voor leeftijd geschikte) screening op maligniteiten moeten plaatsvinden.

TREFWOORDEN

leukocytoclastisch – vasculitis – paraneoplastisch

SUMMARY

Paraneoplastic leukocytoclastic vasculitis is a rare variant of cutaneous vasculitis caused by an underlying neoplasia, mostly hematological malignancies but also solid tumours. By treating the neoplasm (when possible), the skin changes will often go into remission. In patients with an unexplained cutaneous vasculitis after a proper work-up (full history and examination and relevant investigations) one should consider a paraneoplastic condition and if the index of suspicion is high age appropriate cancer screening should follow.

KEYWORDS

leukocytoclastic – vasculitis – paraneoplastic