



# Een ulcus is geen diagnose

N.E. Sieben<sup>1</sup>, E.B.M. Kroft<sup>2</sup>, F.W. Visser<sup>3</sup>

Een 73-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis reumatoïde artritis (RA) (waarvoor zij methotrexaat en foliumzuur gebruikt) presenteerde zich op de poli Dermatologie met een sinds twee maanden bestaand ulcus op haar linkeronderbeen. Binnen een week ontstonden er meerdere nieuwe ulcera op beide onderbenen. Patiënte werd opgenomen onder verdenking van vasculitis bij RA met algeheel ziek zijn, vermoeidheid en forse pijnklachten. Het huidbeeld was progressief waarbij er tijdens de opname necrotische vingertoppen ontstonden. Er ontstonden meer tekenen van progressieve vasculitis met daarbij een ernstige nierinsufficiëntie, mononeuritis en myositis. Tevens waren er tekenen van een secundaire infectie van het huidbeeld.

## DERMATOLOGISCH ONDERZOEK

Gedissemineerd op beide onderbenen werden nummulaire en lenticulaire ronde en ovale matig scherp afgrensbare livide gekleurde plaques en papels gezien, waarbij meerdere plaques centraal ulcereerden (figuur 1). Op de toppen van digiti II en III van beide handen ontstonden scherp afgrensbare zwarte maculae met een rode rand. Verder ontstonden er gedurende de opname op beide bovenbenen gedissemineerd miliaire rode niet-wegdrukbare papels en maculae (figuur 2).

## AANVULLEND ONDERZOEK

### Wondkweek

Uit de diepe wond van de calcaneus werd een *Staphylococcus aureus* en een hemolytische streptokok (groep G) gekweekt en oppervlakkig werd een *S. aureus* en *Streptococcus pyogenes* (groep A) gekweekt.

### Huidbiopt (HE en IF) rand ulcus

Leucocytoclastische vasculitis.

Op de rand van digitus II rechts tonen de dermale vaten uitgebreide trombi (figuur 3). Vrijwel alle bloedvaten in dit biopt zijn opgevuld door fibrinetrombi. Er is een ischemische epidermis zichtbaar. Er zijn enige kenmerken van leukocytoclastische vasculitis te zien, voornamelijk door neutrofiële granulocyten in de omgeving van de dermale vaten met leukocytoclasie. Er is sprake van een hierbij passende vaatwandaantasting; deels zal dit zijn veroorzaakt door de trombi, maar ook een component van leukocytoclastische vasculitis speelt hierbij een rol.

Op het huidbiopt van het bovenbeen rechts werd een meer uitgesproken leukocytoclastische vasculitis gezien met in de bovenste dermis een aantal capillaire vaten waarvan de vaatwanden werden aangetast door infiltraat met neutrofiële granulocyten waarbij leukocytoclasie, fibrinedeposities en enige extravasatie van erythrocyten werden gezien (figuur 4). Hierbij werden geen uitgebreide trombi gezien, zoals in het biopt van de vinger.



Figuur 1. Huidbeeld rechteronderbeen lateraal.

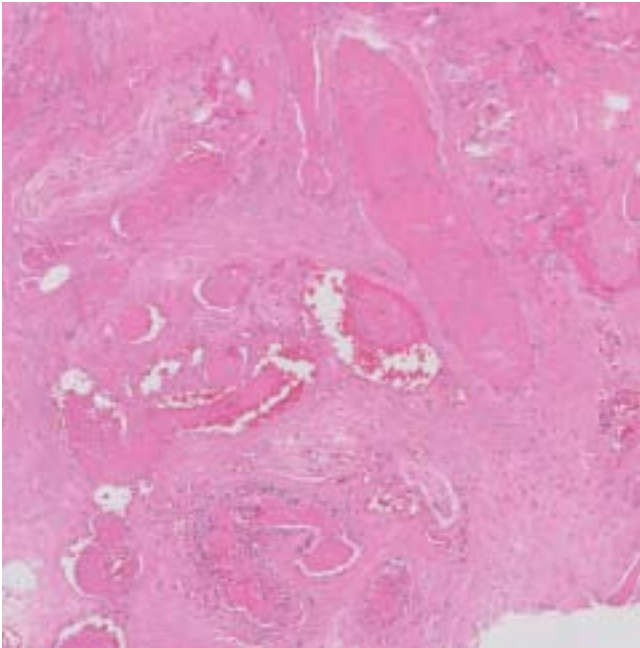


Figuur 2. Huidbeeld digitus II van de rechterhand.

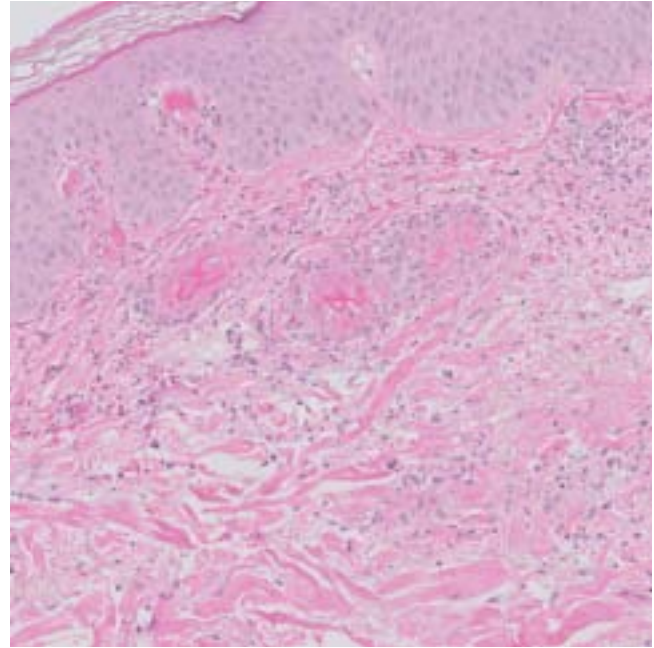
<sup>1</sup> Coassistent, afdeling Dermatologie, ZGT, Almelo; thans afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, DermaTwente, Oldenzaal

<sup>3</sup> Internist-nefroloog, ZGT, Almelo



Figuur 3. Histologisch huidbiopt digitus IV rechterhand (zoom 10x).



Figuur 4. Histologisch huidbiopt rechterbovenbeen (zoom 20x).

### Oriënterend laboratoriumonderzoek

Dit liet een verhoogd CRP van 136 mg/l zien met een leukocytenaantal van  $18,9 \cdot 10^9/l$ . De nierfunctie was passend bij een acute nierfunctiestoornis met een creatinine van 292  $\mu\text{mol/l}$  met een eGFR van 13 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Het overige bloedbeeld en de leverwaardes waren zonder evidente afwijkingen. In de urine werd een verhoogd erythrocytenaantal van  $>150/\mu\text{l}$  gezien met 50-150 leukocyten/ $\mu\text{l}$  en eiwit van 0,83 g/l.

### Immunologisch bloedonderzoek

Verhoogd cryoglobuline van 6,80 g/l van het type I-monoclonaal met een normale reumafactor van 14 kIU/l en een M-proteïne van 9 g/l van het type IgG-lambda.

### Nierbiopt bij acute nierinsufficiëntie

Membranoproliferatieve glomerulonefritis (MPGN)-beeld, hetgeen beschreven is als gevolg van cryoglobulinemische vasculitis. [1]

### Beenmergpunctie

Geen tekenen voor een multipel myeloom (5-10% plasmacellen polyclonaal) of andere pathologie.

### CT-skeletstatus

Geen tekenen van kahlerhaarden of een plasmacytoom.

### DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Cryoglobulinemie als gevolg van een *Monoclonale Gammopathie of Undetermined Significance* (MGUS) is een welomschreven entiteit. [2,3]

- Andere oorzaken van cryoglobulinemische vasculitis zijn: auto-immuunziekten, secundair aan RA, sjögrensyndroom of systemische lupus erythematosus.
- Hematologische maligniteit: B-cellymfoom, multipel myeloom,

ziekte van Waldenström, chronische lymfatische leukemie, non-hodgkinlymfoom, chronische myeloïde leukemie of *hairy cell*-leukemie.

- Infectieus: virale hepatitis (met name hepatitis C), hiv en andere chronische ontstekingen.
- Overig: alcoholische cirrose, medicamenteus, cocaïnegebruik.

### THERAPIE EN BELOOP

Gezien er in deze casus sprake was van een rustige RA en er geen aanwijzingen waren voor de andere ziektebeelden werd de diagnose cryoglobulinemische vasculitis type I bij MGUS gesteld.

Er werd gestart met cyclofosfamide 100 mg 1dd 1. Daarnaast kreeg patiënte prednison 20 mg 1dd 2, clindamycine 3dd 600 mg voor twee weken. Lokale wondzorg vond plaats. Het pijn-team werd ingeschakeld.

Na initieel dalen van de cryoglobuline vond een nieuwe stijging plaats met toename van het klinisch huidbeeld. Er is vervolgens gekozen om de onderliggende plasmaceldyscrasie MGUS te behandelen met bortezomib, een oncolyticum. Deze behandeling had een onderdrukkend effect op de cryoglobulinemie en ook het huidbeeld verbeterde zonder volledig herstel. Vanwege herhaaldelijke infectieuze complicaties en dientengevolge algehele achteruitgang is verdere behandeling gestaakt en is patiënte tien maanden na initiële presentatie na een euthanasieprocedure overleden.

### BESPREKING

We beschreven een casus waarbij multipele ulcera een uiting blijken te zijn van een systeemziekte waardoor patiënte binnen korte termijn ernstig bedreigd raakte.

Cryoglobulinemie is het neerslaan van cryoglobulines in het serum bij een temperatuur onder de lichaamstemperatuur.

[4,5] Bij een cryoglobulinemische vasculitis vindt neerslag van deze cryoglobulines plaats in de vaatwand; deze vorm van vasculitis wordt gerekend tot de kleinevatenvasculitis. Koorts, zwakte, gewrichtspijn en algehele malaise zijn vaak bijkomende symptomen van cryoglobulinemische vasculitis. Deze algemene symptomen in combinatie met die van vasculitis doen denken aan cryoglobulinemische vasculitis. [5,7] Karakteristiek voor cryoglobulinemische vasculitis zijn de cutane purpura die meestal bestaan uit veel kleine petechiën. [7,8] Andere minder vaak voorkomende uitingvormen zijn bulleuze of vesiculaire laesies. Wanneer er sprake is van confluërende cutane ulcera of van ischemie verslechtert dit de prognose. De confluërende cutane ulcera worden het vaakst gezien rond de malleoli. De ischemie vindt met name plaats in de distale regio's als de voeten, handen, lippen, oren en neus. Wanneer de middelgrote bloedvaten onderdeel zijn van het ziektebeeld, bijvoorbeeld de arteriën of arteriolen, wordt er vaak livedo reticularis in combinatie met cutane ulcera gezien. [5]

De cryoglobulines worden onderverdeeld in verschillende types die dan afzonderlijk gelinkt zijn aan verschillende onderliggende aandoeningen. Deze onderverdeling volgens de brouetclassificatie verdeelt de cryoglobulines in drie typen, namelijk: [4,5,9]

- Type I-cryoglobuline: een monoclonale immunoglobuline, meestal IgG. Het komt voor in combinatie met hematologische maligniteiten zoals multipel myeloom. Wanneer het symptomatisch is, presenteert het zich met een niet-inflammatoire, occlusieve vasculopathie.
- Type II-cryoglobulines: bestaan uit een monoclonale component, meestal IgM met een bijkomende polyclonale immunoglobuline, meestal IgG.
- Type III-cryoglobulines: bestaan uit polyclonale immunoglobulines met meer dan één isotype.

Type II en III worden ook wel gemixte cryoglobulinemieën genoemd. In het grootste gedeelte van de gevallen wordt dit veroorzaakt door het hepatitis C-virus. [5] De presentatie is een cryoglobulinemisch vasculitisyndroom met een immuuncomplex vasculitis betreffende de huid, neurologisch en nierweefsel. [4] In het algemeen is betrokkenheid van de huid, perifere zenuwen, nieren en de lever klinisch het meest relevant bij cryoglobulinemie.

Het huidbeeld is vaak het eerste teken van cryoglobulinemie. In een studie van Cohen, gepubliceerd in het *American Journal of Dermatology*, worden 72 casussen met cutane manifestaties van cryoglobulinemie geanalyseerd. [8]

In 92% van de gevallen was er sprake van erythemateuze purpura-achtige macula of papels. Infarcten, hemorragische crusta en ulcera waren aanwezig in 10% tot 25% van de gevallen en met name aanwezig bij type I-cryoglobulinemie. Post-inflammatoire hyperpigmentatie was in 40% van de gevallen aanwezig. Bij alle typen cryoglobulines waren er met name laesies van de benen. Laesies op het hoofd of op mucosa werden vooral gezien bij cryoglobulinemie type I. Histopathologisch onderzoek toont in 50% van de gevallen een vasculitisbeeld, inflammatoire of niet-inflammatoire purpura bij 15%, niet-inflammatoire hyaline trombose in 10% en post-

inflammatoire sequelae in 10%, waarbij de niet-inflammatoire hyaline trombose vaker bij type I voorkwam. Type I-cryoglobulinemie moet overwogen worden bij niet-inflammatoire hyaline trombose, cutane infarcten, hemorragische crusta, ulceraties van de huid en laesies van het hoofd, nek en/of op de orale of nasale mucosa. [8] Ziet u als dermatoloog cutane infarctering, hemorragische crusta, ulceraties van de huid en andere delen van het lichaam, denk dan ook aan een cryoglobulinemische vasculitis.

Cryoglobulinemische vasculitis is een moeilijke diagnose om te stellen aangezien er geen standaard diagnostische criteria zijn. De diagnose wordt gesteld op basis van het klinische beeld met bijpassende laboratorium- en histologische data. In het laboratorium wordt gekeken naar de aanwezigheid van cryoglobulines in het serum. Bij cryoglobulinemie type I is de concentratie vaak boven de 5g/l; bij de andere typen is dit meestal lager. [4,5] Wanneer de cryoglobulines in het serum zijn verhoogd, moet er gekeken worden naar de nier- en leverwaarden, zowel de nier als lever zijn vaak betrokken. Bij gemixte cryoglobulinemie wordt er vaak een verlaagde complementwaarde (voornamelijk C4) gevonden en kan de reumafactor in het serum verhoogd zijn. Histopathologisch onderzoek van de aangedane organen kan de diagnose bevestigen. [5]

De huid, de nieren en de perifere zenuwen zijn de organen die het vaakst zijn aangedaan. Met behulp van histopathologisch onderzoek kan de diagnose in het betreffende orgaan worden aangetoond. In de huidbiopten van de purpura worden leukocytoclastische vasculitis van de capillaire en postcapillaire venen gezien. Ongeveer 20% van de patiënten met cryoglobulinemie heeft nefropathie bij de diagnose en 30% heeft renale complicaties gedurende de ziekteperiode. In cryoglobulinemische glomerulonefritis worden proliferatieve glomerulaire infiltraten gezien. Bij cryoglobulinemie type I is er in 14% van de gevallen sprake van glomerulonefritis. Net als in de hierboven beschreven casus wordt in het nierbiopt vaak type I-membrano-proliferatieve glomerulonefritis gezien. [2,5,8]

Behandeling van een cryoglobulinemie vindt veelal plaats door middel van het achterhalen van de etiologie en deze te behandelen. Veelal wordt er gestart met immunosuppressiva in combinatie met cyclofosfamide. [5,10]

## TOT SLOT

Bij bovenstaande casus was er sprake van een cryoglobulinemische vasculitis bij een type I bij MGUS. Er was een verhoogd M-proteïne aangetoond. Een verhoogde M-proteïne zonder multipel myeloom of plasmacytoom heeft een wisselende en vaak onbekende klinische significantie (MGUS). MGUS komt vaak voor, meestal als benigne aandoening met een kleine kans op progressie naar multipel myeloom. Echter, ook zonder progressie naar multipel myeloom kan deze aandoening ernstige verschijnselen geven. Een zeldzaam maar welomschreven entiteit van MGUS is een cryoglobulinemie. [2,3] Met name type I-cryoglobulinemie wordt gezien in combinatie met een hematologische maligniteit. Er is in deze casus een monoclonale cryoglobulinemie met

M-proteïne van het type IgG-lambda aangetoond, hierdoor is er sprake van type I-cryoglobulinemie. De combinatie van cryoglobulinemische vasculitis en een hematologische maligniteit verslechtert de prognose. [4,10] Bij MGUS is er sprake van een premaligne afwijking die bij 3% van de bevolking ouder dan vijftig jaar voorkomt. [11] M-proteïne kan op meerdere manieren huidafwijkingen geven. Bij cryoglobulinemische vasculitis type 1 is er sprake van afzetting van de M-proteïne-deposities wat de huidafwijkingen kan geven. [11] Het huidbeeld, met de cutane ulcera in combinatie met distale necrose, verslechtert de prognose gezien het hoge risico op infectie, sepsis en de dood. [5]

In de casus was er bovendien sprake van een ernstige nierinsufficiëntie, passend bij de histologisch aangetoonde MPGN, dit is beschreven als gevolg van cryoglobulinemie. [1]

De diagnose cryoglobulinemische vasculitis kan een lastig te stellen diagnose zijn, met grote gevolgen. Het tijdig stellen van de diagnose, het achterhalen en behandelen van de oorzaak kan dreigende orgaanschade voorkomen. Net als in deze casus is het eerste klinische verschijnsel vaak een huidafwijking.

## LITERATUUR

1. Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(3):600-8.
2. Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol* 2017;92(7):668-73.
3. Terrier B, Karras A, Kahn J-E, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine* 2013;92(2):61-8.
4. Schmid H, Braun GS. Chapter 169. Cryoglobulinemia and cryofibrinogenemia. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 8e. New York, NY: McGraw-Hill, 2012. Beschikbaar via: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=392&sectionid=41138894>. Geraadpleegd September 2018.
5. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012;379:348-60.
6. Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1933;52:156-65.
7. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, et al. Cryoglobulinemia—a clinical and laboratory study II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966;40(6):837-56.
8. Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(1):21-7.
9. Dispenzieri A. Symptomatic cryoglobulinemia. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1(2):105-18.
10. Giuggioli D, Manfredi A, Lumetti F, et al. Cryoglobulinemic vasculitis and skin ulcers. Our therapeutic strategy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44(5):518-26.
11. Houtman CJ, Genders RE, von dem Borne PA, Vermeer MH. Skin disorders associated with monoclonal gammopathies. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A6717.

## SAMENVATTING

We beschrijven een 73-jarige vrouw met algehele malaise, pijn en later een snel progressief huidbeeld met een ernstig acute nierinsufficiëntie. Het huidbeeld bestond uit gedissemineerde livide gekleurde plaques met necrose en papels op beide onderbenen. Daarnaast waren er necrotiserende plekken op de vingers. De diagnose cryoglobulinemische vasculitis type I bij MGUS werd gesteld.

Een diagnose zonder standaard diagnostische criteria, met multipole orgaanbetrokkenheid en mogelijk snelle en ernstige progressie. De kliniek, diagnostiek en behandelstrategieën worden besproken.

## TREFWOORDEN

cryoglobulinemie – cryoglobulinemische vasculitis – cryoglobulinemie type 1 – cryoglobulinemie MGUS

## SUMMARY

We describe a 73-year-old woman with malaise, pain and later a rapidly progressive skin signs and acute kidney failure. The skin showed disseminated livedo coloured papules and plaques with necrosis on both lower legs and necrotic papules on the fingers. The patient was diagnosed with cryoglobulinaemic vasculitis type I due to MGUS. A diagnosis with no standard diagnostic criteria with multiple organ involvement and potentially a rapidly progressive course. The clinical manifestations, diagnosis and treatment strategies will be discussed.

## KEYWORDS

cryoglobulinaemias – cryoglobulinaemic vasculitis – cryoglobulinemia type 1 – cryoglobulinemia MGUS

## CORRESPONDENTIEADRES

Nini Sieben

E-mail: [n.e.sieben@student.rug.nl](mailto:n.e.sieben@student.rug.nl)