

Huid ulceraties: wanneer moet je denken aan cryoglobulinemie?

D.M.W. Balak, C. Kennedy*

Een patiënt van 60 jaar werd verwezen naar de polikliniek dermatologie in verband met sinds twee jaar bestaande recidiverende wondjes aan de benen. De wonden zijn pijnlijk en ontstaan voornamelijk bij koude temperaturen. De dermatoloog zag ter plaatse van de kuit en de voeten meerdere ronde ulcera met zwarte crustae. De perifere pulsaties waren intact en er was geen sprake van oedeem of andere tekenen van veneuze insufficiëntie. Een afgenomen huidbiopt van de rand van een ulcus toonde vaatafsluiting (thrombi in meerdere bloedvaatjes) zonder tekenen van vasculitis. Aanvullend laboratoriumonderzoek toonde de aanwezigheid van cryoglobulines type 1 en een verhoogde M-proteïne van het type IgG. Hierop werd de diagnose type 1 cryoglobuline bij een monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS) gesteld. MGUS is een hematologische aandoening die wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een monoklonaal eiwit (M-proteïne). Patiënt werd doorverwezen naar de hematoloog voor aanvullende analyse van de MGUS.

Cryoglobulines

Cryoglobulines zijn eiwitten in het bloed die neerslaan bij temperaturen onder de 37 graden en weer oplossen bij opwarming (1). Deze eiwitten zijn meestal immunoglobulines die worden geproduceerd door specifieke afweercellen, namelijk plasmacellen. Cryoglobulines ontstaan door chronische immuun-stimulatie ten gevolge van infecties (met name hepatitis C) of auto-immuunziekten. Een tweede mechanisme die leidt tot vorming van cryoglobulines is toegenomen immuuncel-proliferatie bij een hematologische maligniteit. Wanneer cryoglobulines neerslaan in bloedvaten, kan dat leiden tot orgaan-schade via twee mechanismen: occlusie van een bloedvat (vasculopathie) of een ontstekingsproces van de vaatwand (vasculitis).

Cryoglobulines worden ingedeeld volgens de classificatie van Brouet in drie groepen, afhankelijk van het type immunoglobuline (tabel 1). Het type immunoglobuline (Ig) wordt gedefinieerd door de immuunchemische structuur.

Type 1 cryoglobulines zijn monoklonale cryoglobulines, meestal van het type IgM of IgG, waarbij een hematologische oorzaak zoals een monoklonale gammopathie ten grondslag ligt. In tegenstelling tot type 1 cryoglobulines, bestaan type 2 en 3 niet uit een enkel type monoklonale immunoglobuline, maar uit meerdere types immunoglobulines. Een type 2 cryoglobulinemie wordt gekenmerkt door een combinatie van monoklonale IgM en polyklonale immunoglobulines. Een belangrijke oorzaak van een type 2 cryoglobuline is hepatitis C. Een mix van polyklonale IgM en polyklonale immunoglobulines wordt gezien bij type 3 cryoglobulines in het kader van bijv. auto-immuniteit. Soms kan bij type 2 en 3 cryoglobulinemie geen onderliggende oorzaak worden gevonden; deze gevallen worden geclassificeerd als essentiële (idiopathische) cryoglobulinemie.

Klinische manifestaties van cryoglobulinemie

De klinische uitingen van een cryoglobulinemie variëren

Tabel 1. Overzicht van de verschillende typen cryoglobulines en mogelijk onderliggende oorzaken

Classificatie	Type immunoglobuline	Onderliggende oorzaken
Type 1	Monoklonale immunoglobulines (meestal type IgG of IgM)	Hematologische oorzaak, waaronder monoklonale gammopathie, en B-cel maligniteit
Type 2	Mix van monoklonale IgM met reumafactor-positiviteit en polyklonale Ig	Chronische infectie (voornamelijk hepatitis C, minder frequent hepatitis B, HIV) Idiopathisch (essentiële cryoglobulinemie)
Type 3	Mix van polyklonale IgM en polyklonale Ig	Auto-immuunziekten (o.a. SLE, ziekte van Sjögren) Idiopathisch (essentiële cryoglobulinemie)

Tabel 2. Overzicht van de klinische manifestaties van de verschillende types cryoglobuline

Type cryoglobuline	Pathomechanismen	Klinische presentatie	
Type 1 cryoglobulines	Vasculaire occlusie door hyperviscositeit	Huidafwijkingen	Digitale ischemie, livedo reticularis, acrocyanose, ulcera, necrose
		Extracutane manifestaties	Perifere neuropathie, artralgie, nierbetrokkenheid
Type 2 en 3 cryoglobulines (gemengde types)	Inflammatoir proces leidend tot vaatwandontsteking (vasculitis)	Huidafwijkingen	Palpabele purpura, ulcera, necrose
		Extracutane manifestaties	Perifere neuropathie, artralgie, nierbetrokkenheid

per type cryoglobuline (tabel 2). Bij een type 1 cryoglobulinemie veroorzaken de cryoglobulines vaatafsluitingen (microthrombi). Dit uit zich in o.a. in digitale ischemie, acrocyanose, livedo en huid-ulceratie. Deze huidafwijkingen treden voornamelijk op bij een temperatuur lager dan 37 graden.

Bij de gemengde vormen van cryoglobulinemie (type 2 en 3) is er in de regel meer sprake van een inflammatoir proces wat leidt tot een cutane vasculitis. Dit uit zich als palpabele purpura, meestal aan de onderbenen, maar uitbreiding naar andere lichaamsdelen is mogelijk. Andere huidafwijkingen zijn huidulcera en necrose. Extracutane uitingen van een type 2 of 3 cryoglobulinemie zijn: perifere neuropathie (sensibiliteitsstoornissen en spierzwakte), nierbetrokkenheid met een glomerulonefritis, en klachten van vermoeidheid, artralgie (gewrichtspijn) en myalgie (spierpijn).

Diagnostiek

Het klinische beeld bij cryoglobulines is breed, waardoor het niet altijd gemakkelijk is een cryoglobulinemie op te sporen. Er moet gedacht worden aan een mogelijke

cryoglobulinemie in geval van palpabele purpura en ulcera, zeker wanneer deze voorkomen in combinatie met extracutane klachten, zoals artralgie, glomerulonefritis en perifere neuropathie. De verdenking op een cryoglobulinemie wordt versterkt in aanwezigheid van een hematologische aandoening, infectie (m.n. hepatitis C), of een auto-immuunziekte (zoals SLE, ziekte van Sjögren).

Wanneer er op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek een cryoglobulinemische vasculitis wordt overwogen, zal er een huidbiopt worden afgenomen (tabel 3).

Bij voorkeur wordt het huidbiopt (meestal een 4 mm stansbiopt) afgenomen van een palpabele purpura of een rand van een ulcus. Het histopathologisch beeld passend bij een cryoglobulinemie is thrombi van de vaten of een tekenen van een vasculitis. Om een cryoglobulinemie aan te tonen wordt aanvullend laboratoriumonderzoek ingezet naar cryoglobulines. Daarnaast is bij cryoglobulinemie vaak complement C4 in het bloed verlaagd. Op indicatie zal aanvullend onderzoek worden ingezet naar een onderliggend lijden (bijv. hepatitis serologie, ANA antistofen, en M-proteïne).

Tabel 3. Overzicht van diagnostiek naar cryoglobulinemie

Verdenking op mogelijke cryoglobulinemie	
Anamnese	Relatie met koude temperaturen Gewrichtsklachten Spierklachten Neurologische klachten Algemene klachten: koorts, vermoeidheid, gewichtsverlies Voorgeschiedenis van een hematologische aandoening Voorgeschiedenis van een auto-immuunaandoening (SLE, ziekte van Sjögren) Voorgeschiedenis van infecties (specifiek hepatitis B, hepatitis C, HIV)
Lichamelijk onderzoek	Huidafwijkingen wijzend op vasculitis: palpabele purpura, huidulceraties Huidafwijkingen wijzend op een vasculopathie: digitale ischemie, acrocyanose, livedo
Aanvullend onderzoek	Huidbiopt (afname van palpabele purpura of rand van een ulcus) Laboratoriumonderzoek: cryoglobulines, reumafactor (RF), complement (C4), nierfunctie (serum kreatinine, Ontstekingsparameters (BSE, CRP), virale serologie op indicatie. Immuunserologie op indicatie (ANA, ANCA). M-proteïne, eiwitspectrum

De differentiaaldiagnose bij cryoglobulinemie is breed en omvat andere vormen van vasculitis (o.a. cutane kleine-vatenvasculitis, IgA vasculitis, ANCA vasculitis), thrombo-embolische aandoeningen (antifosfolipidensyndroom) en infecties (waaronder malaria).

Behandeling van cryoglobulinemie

De behandeling van cryoglobulinemie is afhankelijk van het onderliggend lijden. Een hepatitis C-gerelateerde cryoglobulinemie zal behandeld worden met antivirale therapie. Afhankelijk van de ernst en orgaanbetrokkenheid is additionele therapie geïndiceerd, zoals rituximab of cyclofosfamide. Een cryoglobulinemie type 1 geassocieerd met een MGUS kan behandeld worden met systemische corticosteroïden en/of alkylerende middelen zoals melfalan. Essentiële cryoglobulinemie wordt meestal behandeld met systemische corticosteroïden en rituximab.

Conclusie

Cryoglobulinemie is een relatief zeldzame aandoening waarbij de klinische manifestaties kunnen variëren van purpura en huidulceratie tot uitgebreide orgaanbetrokkenheid. Belangrijke onderliggende oorzaken van een cryoglobulinemie zijn infectieuze oorzaken, voornamelijk hepatitis C, en niet-infectieuze oorzaken, zoals hematologische aandoeningen en auto-immuunziekten. Typering van de cryoglobulinemie helpt in de differentiatie van de onderliggende oorzaken. De behandeling van cryoglobulinemie is afhankelijk van het onderliggend lijden.

Literatuur

1. Cacoub P. **Overview of cryoglobulins and cryoglobulinemia.** UpToDate (2022). Accessed 19 dec2022
2. Houtman CJ, Genders RE, von dem Borne PA, et al. **Huidafwijkingen bij monoklonale gammopathieën.** Ned Tijdschr Geneeskd, 2014;158:A6717.
3. Martens HA, Stoof SP, Kobold AM, et al. **Ernstige gevolgen van afkoeling bij cryoglobulinemie.** Ned Tijdschr Geneeskd, 2009;153:B432.
4. Grugan BM, Nelson ME, Dyer SP. **Cryoglobulinemic vasculitis.** J Emerg Med, 2022 Sep;63(3):e77-e79.
5. Dammaco F, Lauletta G, Vacca A. **The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements.** Clin Exp Med, 2022 Mar 28;1-18
6. Silva F, Pinto C, Barbosa A, et al. **New insights in cryoglobulinemic vasculitis.** J Autoimmun, 2019 Dec;105:102313.
7. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. **Cryoglobulinaemia.** Nat Rev Dis Primers, 2018 Aug 2;4(1):11.

* Dr. D.M.W. Balak, dermatoloog, afdeling huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden

Dr. Cornelis Kennedy, MPH, docent dermatologie en venereologie, afdeling huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden.