

Semmelweis Egyetem, Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanár)¹,
Semmelweis Egyetem II. számú Belgyógyászati Klinika
(igazgató: Dr. Tulassay Zsolt egyetemi tanár)²

Urticaria vasculitis Urticaria vasculitis

HIDVÉGI BERNADETT DR.¹, FODOR KÁROLY DR.¹, LOSONCZI VERONIKA DR.¹,
HÁRSING JUDIT DR.¹, WIKONKÁL NORBERT DR.¹, MÜZES GYÖRGYI DR.²,
MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹, KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Az urticaria vasculitis elsősorban krónikus urticariától differenciálendő leukocytoclastikus vasculitis. Klinikailag 24 órán túl fennálló urticak jellemzik, melyek maradványtünettel regrediálnak, a bőrtünetek gyakran szisztémás tünetekkel társulnak. Hypokomplementaemiás és normokomplementaemiás osztályozásuk ismert. A hypokomplementaemiás forma súlyosabb és gyakran társul egyéb autoimmun betegségekkel (SLE, Sjögren szindróma). A szerzők összefoglalják a patomechanizmus jellegzetességeit a klinikai tüneteket és a terápiás lehetőségeket három betegük kórtörténetének elemzésével.

Kulcsszavak:

urticaria vasculitis - leukocytoclasticus vasculitis - autoimmun betegség

SUMMARY

Urticaria vasculitis is characterized by persistent urticarial lesions with histologic evidence of leukocytoclastic vasculitis. The majority of patients presenting with systemic symptoms. Clinical variability reflects the presence or absence of serum hypocomplementemia. Patients with hypocomplementemia have more severe disease, and this type of urticaria vasculitis is frequently associated with autoimmune diseases (SLE, Sjögren syndrome). We describe 3 patients with UV and summarize the patomechanism, clinical symptoms and therapy of the disease.

Key words:

urticaria vasculitis - leukocytoclastic vasculitis - autoimmune disease

Az urticaria vasculitis az American College of Rheumatology klasszifikációja szerint a hypersensitiv vasculitisek közé sorolható. Az urticaria vasculitist klinikailag 24 órán túl fennálló, maradványtünettel regrediáló urtica jellemzi. Hisztológiailag leukocytoklastikus vasculitis jeleit mutatja: endothel sejt károsodással, fibrin depozícióval, neutrophilekből és lymphocytákból álló infiltrátummal, leukocytoclastiával. Az urticaria vasculitis III.típusú hypersensitivitási reakció, immunkomplex lerakódás, komplement aktiváció jellemzi, neutrophil kemotaxissal. C1 q és endothel ellenes antitestek kimutathatók. Baktériális antigén, tumor antigén, autoantigén, gyógyszer, vagy ismeretlen antigén kiváltotta immunkomplex képződés és annak érfalban történő kicsapódása vezet érfalkárosodáshoz, gyulladáshoz. Az érfalban az immunkomplexek és a komplement aktivációs termékek a bőrminta direkt immunfluoreszcens vizsgálatával kimutathatók, a diagnózis felállításához hozzájárulnak. A legtöbb cutan vasculitisben a vascularis immunglobulin (IgM>IgA>IgG) és vagy C3 nem csak a lézionális, de a tünetmentes bőrön is kimutatható, vagyis elsődleges fontosságú, és nem csupán az érfalkárosodás másodlagos kö-

vetkezménye(1, 2). A szövettani diagnózis nem könnyű, az infiltrátum összetétele, az immunkomplexek kimutathatósága függ a mintavétel időpontjától. A biopsia optimális időpontja a lézió kialakulásától számítva 24-48 óra közé tehető (3).

Az urticaria vasculitis normokomplementaemiás és hypokomplementaemiás formája ismert. A normokomplementaemiás forma benignus lefolyású, hátterében esetenként monoclonalis gammopathia, egyéb neoplasma (polycythaemia vera, IgA myeloma, here carcinoma), hideg expozíció (familiáris hideg urticaria), fizikai terhelés, gyógyszerszedés (cimetidine, fluoxetine), infekció (borrelia, hepatitis A vírus, hepatitis B vírus) igazolható, azonban gyakrabban idiopathiás. A hypokomplementaemiás urticaria vasculitis forma egyéb autoimmun betegségekkel társulhat; 22-54%-ban SLE, primer Sjögren szindróma vagy HCV infekció és kevert típusú kryoglobulinaemia kísérheti (4, 5). Rossz prognózisú, gyakoribb a szisztémás tünetek megjelenése. A hypokomplementaemiás urticaria vasculitist kísérő szisztémás tünetek; lát, arthralgia, arthritis, angioedema, iritis, uveitis, episcleritis, pericarditis, pseudotumor cerebri, perifériás neuropa-

thia, pleuritis, obstruktív tüdőbetegség, glomerulonephritis, interstitialis nephritis, digitalis infarktus, Raynaud jelenség.

A hypokomplementaemiás urticaria vasculitis syndroma vagy (McDuffie-betegség) ritka szisztémás lupus erythematosissal rokon kórkép, melyre jellegzetes a csökkent C1q szint, a C1q antitest megjelenése, a szem, főként az uvea gyulladós folyamatai, a mesangialis vagy membranoproliferatív glomerulonephritis és a COPD. Az alapvetően humoralis autoimmun folyamat részeként kialakuló terápiareszisztens COPD patomechanizmusa nem ismert, fő rizikófaktorként a dohányzás szerepel. Hypokomplementaemiás urticaria vasculitis syndromás betegekben elvégzett tüdőbiopsia centrilobularis vagy panlobularis emphysemát mutat általában gyulladós jelek nélkül, de leírtak pulmonalis kapillaritissal járó eseteket is. Hypokomplementaemiás urticaria vasculitisben csökkent C3, C4, CH50 szint mutatható ki, a C1q antitestnek patogenetikai szerepet tulajdonítanak. A C1q antitest hypokomplementaemiás urticaria vasculitises esetek kb. 50-75%-ában kimutatható, hypokomplementaemiás urticaria vasculitis syndromában diagnosztikus. SLE-s betegek 30-35%-ban, glomerulonephritissel járó SLE-esek 83%-ban lehet kimutatni. Ugyanakkor nincs direkt bizonyíték az autoantitest patogenetikai szerepére urticaria vasculitisben (5, 6, 7).

Tartósan fennálló, maradványtünetekkel regrediáló, szisztémás tünetekkel kísért urticaria esetén elvégzett bőrszöveti és direkt immunfluoreszcens vizsgálat a diagnózist alátámasztja. Nem nélkülözhetőek a szérum komplement (C1q, C3, C4, CH50), autoimmun szerológia (ANA, ENA, SSA, SSB, RF, C1q-antitest) és szérum kryoglobulin vizsgálatok. Vérték, vesefunkció, mellkas rtg szükség esetén légzésfunkció, mellkas CT vizsgálat elvégzése javasolható.

Esetismertetés

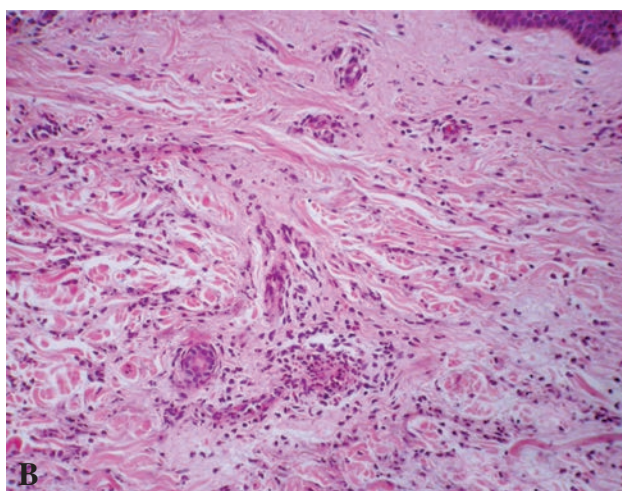
1. beteg:

A 60 éves férfibeteg anamnesisében febris rheumatica, endocarditis, hypertonia és anaemia miatti gastroenterológiai kivizsgálás (gastrosztopia, colonoszkopia) szerepel. 4 éve jelentkeznek urticariiform bőrtünetei, vesiculákkal, purpurákkal szemhéjoedemával (1A. ábra). A klinikai kép alapján krónikus urticaria, dermatitis herpetiformis, bullosus pemphigoid lehetősége merült fel. Bőrtüneteit ízületi panaszok, a kéz ujjainak zsibbadása, paresthesiája és iridocyclitis kísérte. Az elvégzett bőrszöveti vizsgálat az első kimetszés esetén a papilláris dermisben lévő neutrophil csoportok és a vasculitis hiánya alapján dermatitis herpetiformisnak megfelelő képet mutatott, majd az ismételt biopsia leukocytoklastikus vasculitis képét írta le (1B. ábra). A direkt immunfluoreszcens vizsgálat a basalmembrán mentén vasos C3, IgA, IgM, IgG granulás csapadékot, és számos granuláris festődésű eret mutatott, mely vasculitisnek, lupus band teszt pozitívásnak felelt meg (1C. ábra). Rutin laboratóriumi vizsgálataiból kiemelendő enyhe microcyter anaemia. Az autoimmun szerológiában ANA, RF, ANCA negatív volt, C1q antitest gyengén pozitív volt. A C3 és C4 szint csökkent volt, EMA, szöveti transzglutamináz ellenanyag, HCV szerológia negatív volt. ImmúnELFO vizsgálattal poliklonális IgG szaporulatot észleltünk. Mellkas rtg eltérés nem mutatott, gastroenterológiai kivizsgálás coeliakiát kizárta. Primer hypokomplementaemiás urticaria vasculitis diagnózist állítottunk fel, társuló autoimmun betegség nem volt igazolható. Dapsone kezelést kezdtünk, mely mellett tünetmentessé vált, majd fokozatosan progrediáló anaemia miatt Dapsont elhagytuk. Az alkalmazott 0,5 mg/tskg methylprednisolon (32 mg) és azathioprin 2x50



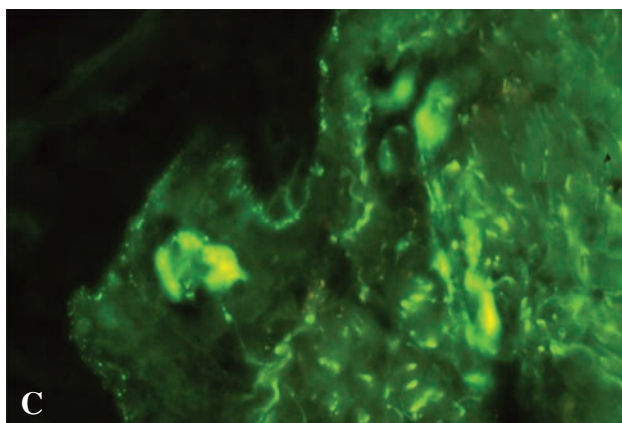
1A. ábra

1. beteg erythematos urtica a jobb vállon



1B. ábra

Leukocytoclastikus vasculitis szöveti képe (HE, 10x)



1C. ábra

Érfalban C3 lerakódás

mg kezelés mellett szintén tünetmentessé vált. Az immunoszuppresszív kezelés leépítésével bőrtünetei kisebb intenzitással recidiváltak, majd a kortikoszteroid visszaadására tünetmentesedett. A 4 éves követési idő alatt szisztémás lupus erythematoses diagnózisa nem volt felállítható.

2. beteg:

A 81 éves férfibeteg anamnesisében hypertonia, nephrolithiasis és pitvarfibrilláció szerepel. Felvételét megelőzően kb.fél éve



2. ábra

2. beteg maradványtünetekkel regrediáló urticai

jelentkeztek maradványtünetekkel regrediáló urticai, melyet jelentős fogyás kísért, ennek háttérben thyreoiditis igazolódott (2. ábra). A bőr szövettana urticaria vasculitist mutatott, a direkt immunfluoreszcens vizsgálat C3 és IgM pozitív vasculitist írt le. Az autoimmun szerológia ANA pozitív, C1 q antitest negatív volt, a C3 és C4 a normál tartományban volt. Normokomplementaemiás urticaria vasculitis diagnózist állítottuk fel. Bőrtüneteit szisztémás tünetek nem kísérték. Tumorkutatás negatív eredménnyel zárult. Az alkalmazott kombinált antihisztamin kezelés mellett bőrtünetei regrediáltak.

3. beteg:

A 35 éves nőbeteg anamnesisében asthma bronchiale, rhinitis allergica, postpartum mélyvénás thrombosis szerepel, melynek háttérben heterozigóta Leiden mutáció igazolódott. 2002-ben gyorsult We, poliklonális gammopathia, ANA/ENA/SSA és SSB pozitívítás és sicca tünetek alapján Sjögren syndroma diagnózist állították fel Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikán. Haematológiai rendszerbetegség gyanúja miatt crista biopsia történt, negatív eredménnyel, immunELFO alapján monoklonalitás kizárható volt. 2007-től kb. 2 éve jelentkeznek disszemináltan urticak, illetve lábszárakon purpurák (3. ábra). Bőrtüneteket sicca tünetek, ízületi panaszok, izomfájdalom, gyengeség kísérte. Rutin laborleleteiből kiemelendő gyorsult a süllyedés, anaemia. Proteinuriát nem észleltünk. Mellkas rtg, hasi UH negatív volt. Autoimmun szerológiában ismételt ANA 1:160 erős pozitívítást, ENA, SSA, RF pozitívítást, csökkent C3 és C4 szinteket észleltünk, antikardiolipin, lupus antikoaguláns negatív volt. A két alkalommal elvégzett bőrszövettani vizsgálat a dermalis papillák csúcsi részén neutrophil granulocytá csoportokat, fibrinkiválást írt le. A szövettani kép alapján lupus erythematodes esetleg dermatitis herpetiformis lehetősége merült fel. A direkt immunfluoresz-



3. ábra

3. beteg combján erythemas urticak, lábszáron purpurák

cens vizsgálat a basalmembrán mentén vaskos granulás C3, IgM, IgA csapadékot, a papillaris dermisben C3, IgM, IgA érfestődéseket mutatott. EMA, transzglutamináz ellenanyag, HCV, HBV szerológia: negatív volt. A klinikai kép alapján primer Sjögren syndromához társuló secunder hypokomplementaemiás urticaria vasculitis diagnózist állítottuk fel. A szövettani vizsgálat bár vasculitist nem mutatott, nem szólt a diagnózis ellen. Az alkalmazott 0.5 mg/tskg methylprednisolon és 2x50 mg azathioprin kezelés mellett a beteg tünetmentessé vált. Kortikoszteroid leépítésekor bőrtünetei recidiváltak. Jelenleg is kortikoszteroid/azathioprin kezelésben részesül.

Megbeszélés

Az urticaria vasculitis diagnózisának felállítása nem könnyű. Klinikailag stabil urtica, maradványtünetekkel regrediáló urtica, purpura jellemzi. Szövettanilag elsősorban a hypokomplementaemiás formákban jellegzetes a basal membrán alatt a dermis neutrophilekkel való kitöltöttsége. Direkt immunfluoreszcens vizsgálatlalt vaskos granulás immunoglobulin és komplement depozíció látható a basalis membrán mentén, lupus erythematodeshez hasonlóan, pozitív lupus band tesztnek megfelelő képet adva (2). 1. betegünknel a szisztémás tünetek jelenléte miatt részletes kivizsgálás történt SLE kizárására, mely diagnózis a 4-5 éves observatio alatt nem volt felállítható. 3. betegünknel primer Sjögren syndromához társuló secunder hypokomplementaemiás urticaria vasculitis diagnózisa került felállításra, SLE ebben az esetben is kizárható volt. SLE és hypokomplementaemiás urticaria vasculi-

Urticaria vasculitis klinikai formái:
Normokomplementaemiás urticaria vasculitis
Hypokomplementaemiás urticaria vasculitis
Hypokomplementaemiás urticaria vasculitis egyéb autoimmun kórkép társulásával
Hypokomplementaemiás urticaria vasculitis syndroma (McDuffie)

I. táblázat

tis társulása gyakori, a két kórkép differenciálása általában ismételt rutin laboratóriumi és autoimmun szerológiai vizsgálatokkal és gondos követéssel valósítható meg. Az 1. és 3. betegünkönél ismételt szövettani mintavételre volt szükség a diagnózis felállításához. Az első biopsziás mintában mindkét betegnél a dermalis papillák csúcsán észlelt neutrophil csoportok illetve a direkt immunfluoreszcens kép (IgA csapadék a dermalis papillákban) alapján dermatitis herpetiformis /coeliakia lehetősége is felmerült, mely diagnózis az EMA, és szöveti transzglutamináz ellenanyag negativitása, negatív duodenum nyálkahártya és a HLA tipizálás alapján kizárható volt. Három betegünk kórtörténete alapján az irodalmi adatokkal egybehangzóan megállapítható, hogy a hypokomplementaemiás urticaria vasculitis súlyosabb formában zajlik, mint a normokomplementaemiás. 1. és 3. betegünk egyaránt kortikoszteroid/azathioprin kezelésre szorult, 2. betegünk antihisztamin mellett tünetmentesedett. Az urticaria vasculitis kezelését és prognózisát a fentiekben ismertetett felosztás határozza meg (*I. táblázat*). Nyilvánvalóan a társuló kórképet kell kezelni. Míg a normokomplementaemiás for-

mában H1 antihisztamin, chloroquin, colchicin, indomethacin, Dapsone adható, a hypokomplementaemiás formákban kortikoszteroid, methotrexat, azathioprin, cyclosporine, IVIG adásáról vannak irodalmi adatok (8, 9).

IRODALOM

1. Carlson J. Andrew, Bernard T., Chen, KO-Ron.: Cutaneous vasculitis update: Diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* (2005) 27, 504-528
2. Davis M. D., Daud M. S., Kirby B., Gibson L. E., Rogers R. S.: Clinicopathologic correlation of hypocomplementic and normocomplementic urticaria vasculitis. *J Am Acad Dermatol* (1998) 38, 899-905
3. Lee J. S., Loh T. H., Seow S. C., Tan S. H.: Prolonged urticaria with purpura: the spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* (2007) 56, 994-1005.
4. Wisniewski J. J., Baer A. N., Christensen J., Cupps T. R., Flagg D. N., Jones J. V., Katzenstein P. L., McFadden E. R., McMillen J. J., Pick M. A., et al.: Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)* (1995) 74, 24-41.
5. Jeffrey J. Wisniewski: Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* (2000) 12, 24-31.
6. Aydogan K., Karadogan S. K., Adim S. B., Tunali S.: Hypocomplementemic urticarial vasculitis: a rare presentation of systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol* (2006) 45, 1057-61.
7. Davis M. D., Brewer J. D.: Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2004) 24, 183-213.
8. Venzor J., Lee W. L., Huston D. P.: Urticarial vasculitis *Clin Rev Allergy Immunol.* (2002) 23, 201-16.
9. Tosoni C., Lodi-Rizzini F., Cinquini M., Pasolini G., Venturini M., Sinico R. A., Calzavara-Pinton P.: A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol.* (2009) 34, 166-70.