

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

Cutan polyarteritis nodosa esete

Cutan polyarteritis nodosa: a case report

RÓZSA TAMÁS DR.¹, KÉPÍRÓ LÁSZLÓ DR.¹, MARECZKY ZSUZSANNA DR.^{1,3},
VARGA ERIKA DR.¹, KOROM IRMA DR.¹, HUSZ SÁNDOR DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.¹,
BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.¹

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹,
Szeged

Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet², Szolnok

Bács-Kiskun Megyei Kórház³, Kecskemét

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 62 éves férfibeteg esetét ismertetik, akinél a mindkét lábszárra lokalizálódó, fájdalmas, nekrotizáló, pörkkel fedett vasculitiszes bőrtünetek szövettani vizsgálata cutan polyarteritis nodosát (CPAN) igazolt. A beteg kivizsgálása és kezelése kapcsán a szerzők ismertetik a vasculitiszek legújabb 2012-es Chapel Hill-i konszenzus konferencia megállapításait. Az eset alátámasztja az antikoaguláns terápia jelentőségét a CPAN kezelésében.

SUMMARY

The authors present the case of a 62-year-old male patient with painful necrotizing vasculitis skin symptoms localised on both shin. The histopathological examination confirmed cutan polyarteritis nodosa (CPAN). Through this case the authors discuss the newest 2012 Chapel Hill consensus conference statements on vasculitis. The present case confirms the importance of anticoagulant therapy in CPAN.

Kulcsszavak:
cutan polyarteritis nodosa - szövettani
vizsgálat - szteroid és antikoaguláns
terápia

Key words:
cutan polyarteritis nodosa - histological
examination - steroid and anticoagulant
therapy

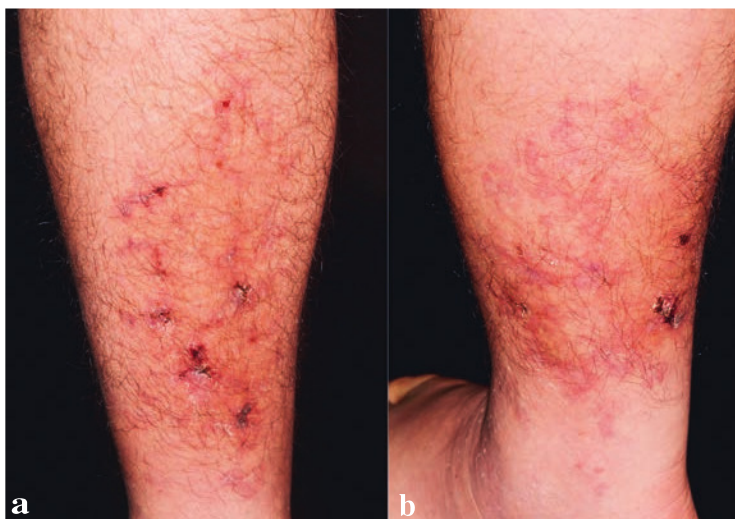
Esetismertetés

A 62 éves férfibeteget 2014 áprilisában klinikánk ambulanciáján a jobb lábszár ventro-medialis, míg a bal lábszár dorsolateralis oldalán jelentkező livedo reticularisszal, valamint pörkkel fedett fájdalmas nekrotizáló ulcusokkal, palpálható nodusokkal észleltük (1. ábra). Bőrtünetei 2014. február elején kezdődtek és fokozatosan progrediáltak. A tünetek kialakulása előtt gyógyszert nem szedett, lázas beteg nem volt, felső légúti hurut nem zajlott. Hasi panaszt nem említett. Anamnéziséből több éve fennálló, enyhe ízületi panaszok emelhetők ki, egyebekben súlyosabb belbetegség, illetve műtéti beavatkozás nem szerepelt. Családi anamnézisében édesanyja cukorbetegségét említette. Betegünknel korábban magasabb vércukorértékek miatt cukorterhelés történt, de a vizsgálat kóros eltérést nem igazolt. A beteg több évig dohányzott. Az észlelésünket megelőzően tünete miatt a beteget más intézetben kivizsgálták, az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok emelkedett C-reaktív protein (CRP) és koleszterin értékeken kívül egyéb kóros eltérést nem mutattak. Pajzsmirigy hormon vizsgálat, tumormarkerek és reumafaktor irányába végzett tesztek negatív eredménnyel zárultak. Érsebészeti konzílium érsebészeti teendőt nem tartott szükségesnek. Szív ultrahang vizsgálat kissé tágabb bal pitvart és enyhe koncentrikus bal kamrai hypertrophiát írt le. Tíz napig antithrombotikus (enoxaparin) terápiában részesült, ekkor jelentősen nem javultak tünete. Helyi vagy szisztémás szteroid terápia alkalmazására nem került sor.

A klinikánkon végzett laboratóriumi vizsgálatokban emelkedett CRP értéket láttunk, a beteg szérum vas szintje enyhén csökkent volt, vizeletvizsgálat során minimális fehérjevizelést észleltünk. Cryoproteinek irányába végzett vizsgálatunk negatív eredménnyel zárult. Hepatitisz szerológia Hepatitis A vírussal szembeni védettséget igazolt. Thrombophilia irányába végzett szűrés az antithrombin III, protein S, protein C hiányt, aktivált protein C rezisztencia abnormalitást, valamint a prothrombin gén mutációját kizárta. Az aktivált parciális thromboplastin idő normál tartományban volt, de a hígított thromboplastin idő ráta kóros értéke felvetette a lupus antikoaguláns lehetséges jelenlétét. A teszt ismétlését javasolták 12 hét múlva.

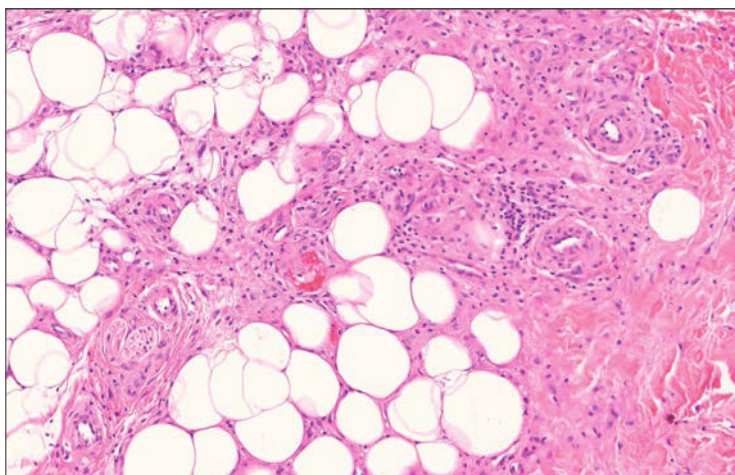
Góckutatás céljából fül-orr-gégészeti és fogászati szakvizsgálatot kértünk. Fül-orr-gégészeti vizsgálat akut tonsillitis miatt szisztémás antibiotikum terápia (amoxicillin/clavulánsav) elindítását javasolta, bár a torokváladék mintából kórokozó baktérium nem tenyésztett ki. Fogászati konzílium több fogat is lehetséges gócként jelölt meg. A bal lábszáron elhelyezkedő egyik elváltozásból végzett szövettani vizsgálat haematoxylin-eosin festéssel a felszíni hám spongiositást írt le, az irhában és a zsírszövetben fibrosis és kisérproliferáció volt látható. Az erek körül változó mértékben főként eosinophil, neutrophil granulocytás és közepes fokú mononuclearis beszűrődés mutatkozott. Az erek fala kissé kiszélesedett, felrostdozódott. A dermis-subcutis határán elhelyezkedő egyetlen kisért falában volt fibrinoid nekrosis (2. ábra). Direkt immunfluoreszcens festés (DIF) komplement 3-mal (C3) minimális vasculitisre utaló jeleket mutatott, az immunkomplex betegséget nem tudta egyértelműen kizárni.

Levelező szerző: Dr. Rózsa Tamás, SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 6. • e-mail: e-mail: drozsatamas@gmail.com



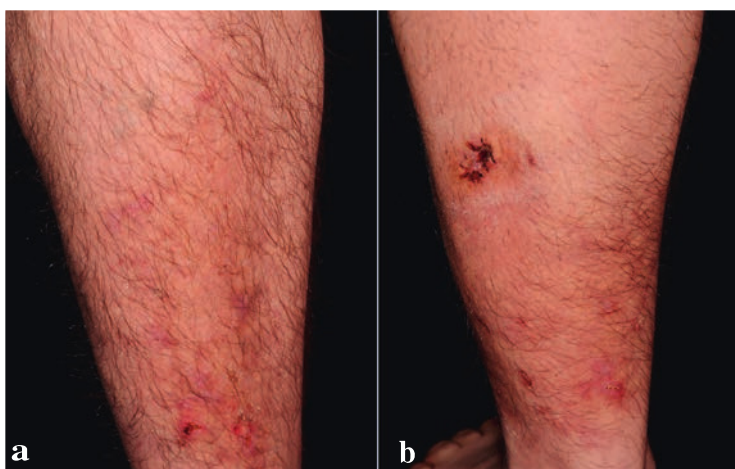
1a., b. ábra

Jobb lábszár (a) ventro-medialis oldalán, míg a bal lábszár (b) dorso-laterális oldalán jelentkező pörkkel fedett, nekrotizáló, tapintható, változatos méretű nodusok, livedo reticularisszal



2. ábra

A dermis-subcutis határán elhelyezkedő kisér falában látható fibrinoid nekrózis. HE, digitális nagyítás



3a., b. ábra

Két hét szteroid és antikoaguláns, valamint lokális terápiát követően a bőrtünetek jelentős mértékben javultak



4. ábra

Utolsó kontroll vizsgálat során látott kép, a bőrtünetek regrediáltak, minimális barna pigmentáció látható

A klinikai kép, a szövettani és DIF vizsgálat, valamint az elvégzett laboratóriumi tesztek alapján cutan polyarteritis nodosa diagnózisát állítottuk fel. Lokálisan szteroid kenőcsöt és antimikrobiális hatású externát alkalmaztunk. A hospitalizáció alatt indított antibiotikum (amoxicillin+clavulánsav) terápiát, a szövettani mintavételt követően 13 napig 8 tablettára csökkentettük ki, melyet ezt követően 6 tablettára csökkentettünk 3 héttig, majd a szteroidot 3 hét alatt fokozatosan elhagytuk. LMWH védelem mellett, 10 mg warfarin-nátrium terápiát kezdtünk szoros INR kontroll mellett. Mivel az INR értéket 3 körül kellett tartani, szükségessé vált a kezdeti warfarin-nátrium dózisének csökkentése napi 7,5 mg-ra. A beteg tünetei gyorsan gyógyultak, két héttel az antikoaguláns és szteroid terápia megkezdését követően készült felvételen látható a javulás (3. ábra). A kórházi kezelést követően másfél hónappal a beteg teljesen tünetmentes volt (4. ábra). Az INR értékét tartósan 3 körüli értéken tartottuk, a szteroid elhagyását követően a beteg az antikoaguláns terápiát folytatta.

Megbeszélés

A cutan polyarteritis nodosa (CPAN) a klasszikus polyarteritis nodosa (PAN) speciális bőrre lokalizálódó formája. A főként az alsó végtagok bőrét érintő nekrotizáló vasculitist elsőként Lindberg ismerte fel 1931-ben (1). Mind a két betegség igen ritka. Egyes szerzők szerint a klasszikus PAN incidenciája egymillió lakosra nézve átlagosan 4-16 beteg, míg a nemek közti

megoszlás tekintetében a férfiaknál négyszer gyakrabban diagnosztizálják a betegséget (2). Az izolált cutan forma közel kétszer gyakrabban fordul elő nőknél (1). A kórképek főként a középkorú (40-60 év) populációt érintik, de bármely életkorban kialakulhatnak. Gyermekkorban a CPAN a leggyakrabban előforduló nekrotizáló vasculitis (2). Ellentétben a középnagy erek gyulladásával és belszervi érintettséggel járó polyarteritis nodosával, a CPAN esetén tüdő-, szív-, vese- vagy központi idegrendszeri érintettség nincs. A legújabb Chapel Hill-i konszenzus az egyszervi érintettséggel járó kórképeket (single organ vasculitis: SOV) külön kategóriába sorolja azzal a megjegyzéssel, hogy az esetek egy részében a betegség szisztémássá alakulhat, vagyis a CPAN átmehet PAN-ba (3, 4). A bőrtünetek mellett extra-cutan tünetként jelentkezhet rossz közérzet, láz, izom és ízületi fájdalom továbbá neuropathia (1). PAN esetén a kialakuló vezető tünetek nagymértékben az érintett szerv vagy szervrendszertől függenek (5). Habár a CPAN progressziókkal és regressziókkal járó krónikus lefolyású kórkép, prognózisa sokkal kedvezőbb, mint a többszervi érintettség esetén gyakran halálos kimenetelű, klasszikus polyarteritis nodosáé. Sajnos, a legtöbb vasculitis pontos etiológiája ma még nem ismert, a betegcsoport nagyon komplex, és egy csoporton belül is előfordulnak klinikai variánsok. A 2012-es konszenzus a PAN-t egyértelműen ANCA negatív vasculitisnek ítéli, jelezve az ANCA patomechanizmusban játszott kulcsszerepének elismerését. Az ismert etiológiájú vasculitiseket a 2012-es Chapel Hill-i konszenzus külön csoportba sorolja, bár kétségtelen, hogy az ok-okozati összefüggés a vasculitisek kialakulásában ezen csoportokban sem mindig egyértelmű. A CPAN klinikai tüneteinek hátterében fertőzések, gyulladásos betegségek, malignus folyamatok, ritkább esetben pedig gyógyszerek is szerepet játszhatnak. Fertőzőes eredet esetén a hepatitis B és C vírus a leggyakoribb kiváltó tényező PAN esetében. A HBV fertőzés fontos szerepet játszhat a betegség létrejöttében, mivel a védőoltás elterjedését megelőzően a polyarteritis nodosa miatt kezelt betegek mintegy harmada hepatitis B vírus fertőzött volt (6). CPAN esetén az A csoportú béta-hemolizáló streptococcus infekció hozható összefüggésbe leggyakrabban a betegség kialakulásával (1, 2). Hepatitis fertőzéshez társuló cutan forma kevesebb számban fordul elő. Ritkább esetekben HIV, parvovirus B19, cytomegalovírus illetve mycobacterium fertőzés okozható mindkét vasculitis kialakulásáért (6, 7). Leírtak Crohn-betegséghez, colitis ulcerosához, SLE-hez és hajvas sejt leukémiához társuló eseteket is (2, 7). Gyógyszeres eredet esetén a minocyclin kiváltotta CPAN a leggyakoribb. Kawakami és mtsai szerint a CPAN betegek egy részénél phosphatidylserine/prothrombin (PS/PT) vagy egyéb antifoszfolipid (APS) antitestek lehetnek jelen, amelyek thrombosis kialakulását eredményezik. Az általuk javasolt 3,0-as INR célértékes warfarin-nátrium terápiát alkalmaztuk mi is a betegünkönél. Betegünkönél PS/PT meghatározásra nem volt lehetőségünk, antifoszfolipid antitesteket sem mutattunk ki, de a hígított thromboplastin idő ráta kóros értéke felvetette a lupus antikoaguláns lehetséges jelenlétét.

A klinikai kép CPAN esetében elsősorban az alsó végtagokon jelentkezik, de elszórtan a felső végtagokon, törzsön vagy a nyakon is kialakulhat. A primeren keletkező bőrtünetek a livedo reticularis valamint a palpálható érzékeny, fájdalmas subcutan nodusok, amelyek később ulcerálódhatnak, nekrotizálhatnak (1). A látott képet petechiák és purpurák is színezhetik. A klasszikus polyarteritis nodosában a belszervi érintettség kapcsán kialakult szimptomák dominálnak és csak az esetek 25%-ban jelentkeznek bőrtünetek. Ezekben az esetekben a tapintható, gyakran ulcerálódott purpurák, livedo racemosa és fekélyek figyelhetők meg a fizikális vizsgálat során (2).

A diagnózis felállításához a klinikai kép mellett több laboratóriumi vizsgálatra is szükség van. Ma még nem áll rendelkezésünkre olyan speciális szerológiai vizsgálat, amely specifikus lenne akár a cutan, akár a klasszikus nekrotizáló vasculitisre, bár az ANCA meghatározása elsődleges a szövettani vizsgálat (rutin és DIF) mellett (1, 4). A szövettani vizsgálatához mély, excízióval végzett biopszia szükséges, hogy a subcutis erei is vizsgálhatóak legyenek. Egyéb laboratóriumi vizsgálatok gyorsult vörösvértest-süllyedést, emelkedett CRP értéket és más akut fázis molekulák kóros eltérését is mutathatják. Az emelkedett gyulladásos paraméterek mellett leukocytosis és ritkábban anaemia jelei is megfigyelhetők. Amennyiben hypereosinophilia is jelen van, akkor ki kell zárunk a Churg-Strauss szindróma fennállásának lehetőségét (6). Célszerű a máj- és vesefunkciós vizsgálatok, valamint vizeletvizsgálat elvégzése is, hogy kizárhassuk a máj- vagy veseérintettséget. Immunglobulin vizsgálat esetén gyakori az IgA-szint emelkedés (5). Cryoproteinek, reumafaktor, antinukleáris antitest (ANA) az ANCA mellett segíthetnek más vasculitis betegségek kizárásában. Az infekciós eredet kizárására hepatitis, HIV és esetleg szifilisz szerológiai vizsgálatokat végzünk, Streptococcus fertőzés gyanújaakor anti-streptolizin O titer (AST) és torokváladék minta tenyésztése igazolhatja az infekciót. Coagulopathiák kizárása is fontos. A kórkép lefolyása során négy szövettani stádiumot különíthetünk el. A degenerációs stádium esetén az artériafal fibrinoid depozitumok kialakulásával járó degenerációja és parciális vagy teljes lamina elastica interna és externa destrukciója látható. Az akut gyulladás fázisában perivascularis neutrophil és eosinophil granulocytá infiltráció alakul ki, amelyet a granulációs stádiumban fekélyképződéshez vezető intimális proliferáció, thrombus képződés és lymphocytamacrophag infiltráció vált fel. Az utolsó, gyógyulási szakaszban a leukocytá infiltráció megszűnik és megkezdődik a perivascularis fibroblasztok proliferációja (1, 2, 8). DIF vizsgálat C3 és IgM depozitumokat mutathat az érfalban vagy az érfal körül. A laboratóriumi vizsgálatokat és a szövettani elemzést követően, amennyiben belszervi érintettség is felmerül, további képalkotó vizsgálatokra is szükség lehet, hogy pontosan eldifferenciáljuk a cutan polyarteritis nodosát a klasszikus szisztémás formától.

A CPAN enyhébb eseteiben nem szükséges olyan intenzív terápia, mint a klasszikus PAN esetén. Enyhébb lefolyású, livedoval és nodusokkal jelentkező kázusok jól reagálhatnak nem szteroid gyulladásgátlókra, szalicilátokra, colhicinre. Abban az esetben, ha kifejezett fájdalom, ulceratio és nekrosis is jelentkezik, szisztémás szteroid terápia szükséges, amit egyéb immunszuppresszív kezeléssel is ki kell egészíteni alkalmanként (MTX, cyclophosphamid) (1, 2, 7). Streptococcus vagy egyéb bakteriális infekció esetén antibiotikumot kell adni. Ahogyan betegünk esete is példázza, az antikoaguláns kezelés (warfarin-nátrium) 3 körüli INR érték mellett szignifikáns javulást hozhat cutan polyarteritis nodosában (9).

IRODALOM

1. Morgan A. J., Schwartz R. A.: Cutaneus polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol.*(2010) 49, 750-756
2. Shinkai K., Fox L. P.: Cutaneous vasculitis: Polyarteritis Nodosa *In: Dermatology* (Eds: Bologna JL., Jorizzo JL, Schaffer JV) Elsevier Saunders, 2012, Third edition, pp. 405-407.
3. Khan I., Watts R. A.: Classification of ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* (2013) 75, 383, DOI 10.1007/s11926-013-0383-6 (6 p)
4. Zeher M.: Milyen változást hozott a 2012-es Chapel Hill-i Konszenzuskonferencia?. *Orv Hetil* (2013) 154 (40), 1571-1578.
5. Korom I., Kemény L.: Cutan vasculitisek: Polyarteritis nodosa. *In: Bőrgyógyászat és Venerológia* (Szerk.: Kárpáti S, Kemény L, Remenyik E) Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2013. pp. 549-550.
6. Hernández-Rodríguez J., Alba M. A., Prieto-González S. és mtsai.: Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autimm.* (2014) 30, 1-6.
7. Bauza A., Esparia A., Idoate M.: Cutan polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* (2002) 146, 694-699.
8. Mimouni D., Ng P. P., Rencic A. és mtsai.: Cutaneous polyarteritis nodosa in patients presenting with atrophie blanche. *Br J Dermatol* (2003) 148, 789-794.
9. Kawakami T., Soma Y.: Use of warfarin therapy at a target international normalized ratio of 3.0 for cutaneous polyarteritis nodosa. *J Am Acad Dermatol* (2010) 63 (4), 602-606.

Érkezett: 2014. 07. 21.

Közlésre elfogadva: 2014. 08. 01.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.