

Nietypowa lokalizacja i przebieg *vasculitis nodosa* – opis przypadku

An unusual location and progress of *vasculitis nodosa* – case report

Małgorzata Misterska, Hanna Walkowiak, Joanna Szulczyńska-Gabor, Magdalena Czarnecka-Operacz, Ryszard Żaba, Wojciech Silny

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 2: 126–130

Streszczenie

Guzowate zapalenie naczyń jest przewlekłym, nawrotowym schorzeniem, o niejednorodnej etiologii, toczącym się w obrębie tkanki podskórnej. Ta rzadko spotykana choroba występuje w piśmiennictwie pod różnymi nazwami, jako rumień stwardniały (*erythema induratum*), rumień guzowaty Bazina (tło gruźlicze) oraz rumień guzowaty Whitfielda (tło idiopatyczne choroby). W obrazie klinicznym przeważają tkliwe, podskórne guzy zlokalizowane zwykle na powierzchniach zgięciowych podudzi. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek dotyczący 66-letniego mężczyzny, u którego pierwsze ognisko chorobowe powstało na opuszcze palca ręki lewej, a dopiero później proces zapalny rozprzestrzenił się na przedramię i powstały typowe dla tej choroby wykwyty. Ponieważ u pacjenta nie wykazano obecności prątków gruźlicy, terapia celowana była niemożliwa, a leczenie sprawiało duże trudności.

Słowa kluczowe: guzowate zapalenie naczyń, rumień stwardniały, rumień guzowaty Bazina, rumień guzowaty Whitfielda, prątki gruźlicy.

Abstract

Nodular vasculitis is a chronic, recurrent disease of the subcutaneous tissue with heterogeneous aetiology. This rare disease is found in the literature under different names, as erythema induratum, erythema nodosum of Bazin (associated with tuberculosis) and erythema nodosum of Whitfield (with idiopathic background of the disease). The clinical picture is dominated by tender, subcutaneous tumours usually located on the posterior side of the lower legs. The paper presents a case of a 66-year old man, whose first outbreak of the disease was on the finger of the left hand, after which the process of inflammation spread to the forearm, with lesions typical for this disease. Because the presence of mycobacterium tuberculosis has not been demonstrated, it was not possible to administer a specific treatment and the therapy was very difficult.

Key words: vasculitis nodosa, erythema induratum, erythema induratum of Bazin, erythema induratum of Whitfield, mycobacterium tuberculosis.

Wprowadzenie

Guzowate zapalenie naczyń (*nodular vasculitis* – NV) to odmiana zapalenia tkanki podskórnej typu zrazikowego (*panniculitis lobularis*) o niejednorodnej etiologii. U podłoża choroby leży opóźniona reakcja nadwrażliwości (typu Arthusa) lub typ III reakcji immunologicznej związany

z odkładaniem się kompleksów immunologicznych w ścianach naczyń krwionośnych [1–4]. Zrazikowe zapalenie tkanki podskórnej po raz pierwszy zostało opisane w 1861 r. przez Bazina jako choroba związana z infekcją wywołaną przez *Mycobacterium tuberculosis* i nazwane rumieniem stwardniałym (*erythema induratum*). W piśmiennictwie spotyka się również określenie „rumień

Adres do korespondencji: dr n. med. Małgorzata Misterska, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: mmister@op.pl

guzowaty Bazina” [1]. Dla przypadków, w których nie udało się wykazać gruźliczego tła choroby, wprowadzono w 1901 r. termin „rumień guzowaty Whitfielda” [1]. Dopiero w 1945 r. Montgomery i wsp. zaproponowali nazwę NV dla odmiany o podłożu idiopatycznym [1]. W 1994 r. na konferencji w Chapel Hill opracowano konsensus, w którym przedstawiono nową klasyfikację zapalenia naczyń na podstawie wielkości naczyń zajętych procesem zapalnym [5, 6]. Inny podział zapalenia naczyń, który znajduje zastosowanie w praktyce klinicznej, zaproponowało Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (*American College of Rheumatology* – ACR) [7]. Obecnie uważa się jednak, że klasyfikacja pacjentów z zapaleniem naczyń (w szczególności tych z zapaleniem małych naczyń i guzkowym zapaleniem naczyń) powinna uwzględniać oba powyższe podziały (Chapel Hill i ACR) oraz dane kliniczne i serologiczne [7].

W obrazie histopatologicznym NV, niezależnie od czynnika etiologicznego, stwierdza się zwykle zrazikowe zapalenie tkanki podskórnej z mieszanokomórkowymi naciekami zapalnymi, zapalenie naczyń z pogrubieniem ich ścian i formowaniem się ziarniniaków, ogniskową martwicę oraz włóknienie przegród [8].

Najczęściej chorują kobiety w średnim wieku, między 30. a 60. rokiem życia, rzadko młodsze [9]. Tkliwe, zapalne guzki i guzy zwykle lokalizują się symetrycznie na zgięciowych powierzchniach podudzi, rzadziej na kończynach górnych lub udach. Przebieg schorzenia ma charakter przewlekły, nawrotowy, z zaostrzeniami w okresie wiosennym i jesiennym.

Opis przypadku

Sześćdziesięciosześcioletni pacjent został przyjęty do Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu utrzymujących się od ok. 2 tyg. bolesnych zmian guzowatych umiejscowionych w obrębie przedramienia lewego.

Pierwsze ognisko chorobowe dotyczyło opuszki IV palca ręki lewej i miało charakter obrzęku, na podłożu którego uformowała się krosta, a następnie owrzodzenie z sączącą krwisto-ropną treścią. Po kilku dniach wytworzył się strup. W tym samym czasie obserwowano rozprzestrzenienie się procesu chorobowego drogą naczyń chłonnych na przedramię, gdzie powstały płasko-wynioste, bolesne podskórne guzy. Zmianom nie towarzyszyło podwyższenie temperatury ciała. Ponadto płytki paznokciowe kciuka i IV palca ręki lewej wykazywały znacznego stopnia dystrofię, która rozpoczęła się około pół roku przed wystąpieniem zmian opisanych powyżej. Z tego powodu pacjent pozostawał pod opieką Przyklinicznej Poradni Dermatologicznej, w której na podstawie wykonanego badania mikologicznego wykluczono infekcyjne tło onycholizy.

W badaniu przedmiotowym uwagę zwracał również brak palca V ręki lewej, który amputowano w 1997 r.

z powodu naczyniaka krwionośnego jamistego (*glomangioma cavernosum*).

W wywiadzie stwierdzono ponadto: epilepsję, nadciśnienie tętnicze, stan po zawale serca, zabieg pomostowania naczyń wieńcowych (w 1995 r.), rewaskularyzację laserową mięśnia sercowego (1999 r.) oraz 2-krotne poszerzenie pnia tętnicy płucnej (1999 i 2000 r.). Z tego powodu pacjent pozostaje pod stałą opieką poradni kardiologicznej. Dwa lata temu z powodu nawracających biegunek pacjenta diagnozowano w kierunku chorób zapalnych przewodu pokarmowego (w warunkach oddziału gastroenterologicznego). Nie ustalono jednak ostatecznego rozpoznania.

W dniu przyjęcia na oddział, w obrębie nadgarstka oraz powierzchni zgięciowej przedramienia lewego obserwowano tkliwe, wyraźnie odgraniczone od otoczenia podskórne guzy o wzmożonej spoistości i średnicy do 2 cm, pokryte skórą zmienioną zapalnie. Na opuszcze IV palca ręki lewej stwierdzono pojedyncze owrzodzenie o wymiarach 3 × 5 mm pokryte strupem. Płytki paznokciowe kciuka i IV palca ręki lewej były wyraźnie dystroficzne i ścięte. W badaniu stwierdzono także brak tętna na tętnicy łokciowej lewej.



Ryc. 1A.–C. Na przedramieniu są widoczne podskórne guzy pokryte skórą zmienioną zapalnie



Ryc. 2A.–B. Na IV palcu ręki lewej są widoczne owrzodzenia pokryte strupem i dystrofia płytki paznokciowej, a na powierzchni wyprostnej paliczka dystalnego pęknięcia i nadżerki



Ryc. 3. Przykurcz zgięciowy w stawie międzypaliczkowym bliższym palca IV ręki lewej

W trakcie hospitalizacji wykonano podstawowe badania laboratoryjne, w których nie wykazano odchyień od stanu prawidłowego. Próba tuberkulinowa była ujemna (10 mm). W badaniu rentgenograficznym (RTG) klatki piersiowej nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Obraz RTG ręki lewej uwidoczniał stan po amputacji palca V dłoni lewej wraz z V kością śródreżca, drobne zmiany zwyrodnieniowe oraz niewielkie torbiele w głowie paliczka bliższego palca wskazującego. W badaniu kapilaroskopowym obserwowano blade tło, odcinkowo zmniejszoną liczbę kapilar oraz w większości prawidłowe pętle włosniczki z zaleganiem pojedynczych erytrocytów w części centralnej.

Powtórne badanie mikologiczne paznokcia oraz owrzodzenia opuszki IV palca ręki lewej ponownie dały wynik ujemny, natomiast w badaniu bakteriologicznym wydzieliny z ww. owrzodzenia wyhodowano *Staphylococcus haemolyticus* i *Streptococcus viridans*. Wymaz bakteriologiczny z gardła wykazał jedynie obecność flory fizjologicznej. Miano przeciwciał przeciwjądrowych wynosiło 1/320 (plamisty typ świecenia). Przeciwciała p-ANCA i c-ANCA wypadły ujemne.

W warunkach sali operacyjnej pobrano głębokie wycinki ze zmian guzowatych do badania histopatologicznego

oraz bakteriologicznego, zarówno w kierunku obecności bakterii tlenowych, jak i beztlenowych. Posiewy materiału biopsyjnego okazały się jałowe. W badaniu histopatologicznym w obrębie tkanki podskórnej stwierdzono natomiast obfite nacieki ziarniniakowe, zarówno w przegrodach międzyzrądkowych, jak i w zrazikach tłuszczowych, złożone z komórek nabłonkowatych, olbrzymich i limfocytów. W przegrodach międzyzrądkowych była widoczna również martwica serowata. Naczynia tkanki podskórnej wykazywały cechy zapalenia, tj. obrzęk śródbłonek oraz nacieczenie ścian komórkami zapalnymi. Powyższy obraz histologiczny odpowiadał rozpoznaniu *vasculitis nodosa*.

Ze względu na obciążony wywiad kardiologiczny wykonano badanie elektrokardiograficzne serca, stwierdzając obniżenie odcinka ST (do 3 mm w V_3 – V_6) oraz obecność załamków Q w III i aVF z ujemnymi załamkami T.

W trakcie pobytu na oddziale pacjent otrzymywał: ceftriakson w dawce 2 g/dobę *i.v.*, metyloprednizolon w dawce początkowej 24 mg/dobę *p.o.*, pentoksyfilinę 2 × 600 mg *p.o.*, witaminę C 2 g *i.v.*, ketoprofen 2 × 100 mg *p.o.*, diklofenak 1 × 100 mg *p.o.* oraz omeprazol 2 × 20 mg *p.o.*, suplementację potasu 1 × 1 tabl., a później 2 × 1 tabl., a ze wskazań internistycznych: karwedilol, perindopryl, molsidominę, atorwastatynę, kwas acetylosalicylowy oraz karbamazepinę.

Zastosowane leczenie chirurgiczne i zachowawcze pozwoliło uzyskać znaczną poprawę stanu dermatologicznego i niemal całkowite ustąpienie zmian chorobowych.

Omówienie

Guzowate zapalenie naczyń jest jednostką chorobową rzadko spotykaną w codziennej praktyce dermatologicznej [10]. Choroba dotyczy małych i średnich tętnic oraz żył tkanki podskórnej. Powstały nacieki zapalne powodu-

je uszkodzenie naczyń krwionośnych i prowadzi do niedotlenienia, a następnie do martwicy tkanki tłuszczowej [11]. Zmiany chorobowe najczęściej zajmują powierzchnie zgięciowe podudzi i mogą być symetryczne lub jednostronne. Niewielu autorów podaje możliwość wystąpienia zmian na ramionach i udach [10]. Zmiany skórne mogą być różnych rozmiarów (od drobnych guzków do dużych blaszek) i zwykle łatwiej wyczuć je palpacyjnie niż zobaczyć. Podstawowe wykwyty ulegają zazwyczaj wchłonięciu z pozostawieniem lekkiego wgłębienia lub rzadziej dochodzi do ich rozmiękania i wrzodzenia z wytworzeniem blizny zanikowej. Wykwitom często towarzyszy bolesność i tkliwość uciskowa. Czasem współistnieją także świąd skóry [10]. Schorzenie ma charakter przewlekły i nawrotowy.

Dotychczas nie udało się zidentyfikować wszystkich czynników etiologicznych leżących u podstaw tej choroby. Schorzenie to spotyka się głównie u kobiet. Jedynie 5–10% doniesień dotyczy mężczyzn i właśnie u tych pacjentów częściej stwierdza się podłoże gruźlicze [12]. Uważa się, że czynnikami predysponującymi do wystąpienia zapalenia tkanki podskórnej są: otyłość, zaburzenia hormonalne, zaburzenia krążenia w kończynach dolnych (szczególnie zakrzepowe zapalenie żył), przewlekła ekspozycja na niskie temperatury oraz nadciśnienie tętnicze [10].

Oprócz prątków gruźlicy, postuluje się również udział innych drobnoustrojów w patogenezie tej choroby, m.in.: paciorkowców, pałeczek *Yersinia* oraz wirusów (m.in. *hepatitis C virus*) [1].

W piśmiennictwie coraz częściej pojawiają się doniesienia dotyczące możliwości współwystępowania NV z chorobami przewodu pokarmowego (m.in. wrzodzącym zapaleniem jelita grubego [13], zapaleniem wątroby typu C) i nowotworami. Jak wspomniano wcześniej, w opisywanym przypadku również obserwowano objawy sugerujące wystąpienie przewlekłego schorzenia jelit – dotąd jednak nie ustalono ostatecznego rozpoznania. Szacuje się, że częstość występowania procesu nowotworowego u pacjentów z zapaleniem naczyń mieści się w przedziale 4,2–8% [11, 14–16]. Częściej opisuje się nowotwory wychodzące z układu krwiotwórczego niż guzy lite [11–17]. Spośród tych ostatnich wymienia się głównie niedrobnokomórkowego raka płuc, raka prostaty, piersi, jelita grubego i nerki [11].

Zaobserwowano, że aż w 71% przypadków objawy zapalenia naczyń poprzedzały lub występowały jednocześnie z aktywnym procesem nowotworowym [11]. W związku z powyższym część badaczy uważa, że pacjenci z rozpoznaniem NV, szczególnie w starszym wieku i z nietypową manifestacją, powinni zostać poddani szczegółowemu skriningowi w kierunku obecności nowotworu [11].

Klasycznie w diagnostyce różnicowej NV bierze się pod uwagę rumień stwardniały, guzowaty, odmianę skórną guzkowego zapalenia tętnic, leukocytoklastyczne zapa-

lenie naczyń, powierzchowne zapalenie żył, odmrozinę, zespół Behçeta oraz zmiany guzkowe pochodzenia zakrzepowego [12].

Rozpoznając zmiany guzowate na podudziach, powinno się więc zebrać dokładny wywiad w kierunku przebytej gruźlicy, współistnienia procesu infekcyjnego lub ogniska sięjącego, przebytej zakrzepicy żył głębokich lub zapalenia żył, zatorowości lub innych objawów sugerujących choroby tętnic, objawów erytrocytanozy lub zapalenia wielomięśniowego, zmian o charakterze guzków o innej lokalizacji, rozmieszczenia zmian skórnych i ich związku z przewlekłym stanem oraz odpowiedzi na zastosowane leczenie (tj. odpoczynek, terapię wspomagającą, antybiotykoterapię lub sulfonamidoterapię oraz leczenie przeciuguźlicze) [10].

W badaniu histopatologicznym przeważa obraz zrazikowego zapalenia tkanki podskórnej. Stwierdza się zwykle nacieki zapalne, cechy zapalenia naczyń w obrębie przegród międzyzrazikowych oraz wtórną do zmian naczyniowych rozległą martwicę tkanki tłuszczowej, która może mieć charakter serowaciejący lub rozptywny [12, 17].

Wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj nie wykazują odchylenia od stanu prawidłowego, chociaż czasami stwierdza się łagodną leukocytozę, zwiększone stężenie γ -globulin oraz nieznaczne przyspieszenie odczynu Biernackiego (OB). W przypadkach z towarzyszącą infekcją paciorkowcową występuje podwyższenie miana ASO. W każdym przypadku NV zaleca się wykonanie badania RTG klatki piersiowej.

Mimo że wg doniesień NV występujące u kobiet w średnim wieku lub starszych nie jest często powiązane z infekcją gruźliczą [9], obecnie uważa się, że każdy pacjent z podejrzeniem tej choroby powinien mieć wykonaną diagnostykę w kierunku *Mycobacterium tuberculosis*. Standardowo wykonuje się tuberkulinowy test skórnny (test Mantoux), który wg piśmiennictwa ma jednak małą czułość i swoistość [9]. Należy również pamiętać, że wcześniejsze szczepienie pacjenta BCG w dzieciństwie (zgodnie z obowiązującym w Polsce kalendarzem szczepień) – dodatkowo utrudnia interpretację wyniku testu Mantoux. Z tego powodu w celu identyfikacji DNA prątków gruźlicy badaniem z wyboru powinna być metoda PCR [12].

Dopóki nie uda się wyjaśnić jednoznacznej przyczyny choroby, dopóty jej leczenie pozostanie wyzwaniem dla klinicystów. Nie istnieje terapia celowana [10]. Wskazane jest rozważenie antybiotykoterapii, leczenia przeciwzapalnego, reologicznego oraz kortykoterapii. W niektórych przypadkach znajduje zastosowanie leczenie fibrynolityczne. Istnieją również doniesienia o korzystnym wpływie dapsonu (100 mg/dobę) i jodku potasu (w dawce 900 mg/dobę) w terapii tego schorzenia [10].

W przypadku potwierdzonej infekcji gruźliczej stosuje się standardowe schematy leczenia przeciuguźliczego przez 9–12 mies. [12]. W przypadkach, w których nie udało się wykazać obecności prątków gruźlicy, ryzy-

ko leczenia przeciwgruźliczego przewyższa potencjalne korzyści.

Na terapię wspomagającą składają się rozgrzewające kąpiele i kompresy, bandażowanie oraz dobór odpowiedniej bielizny i ubrań. Istotne jest również uświadomienie pacjentowi roli czynników predysponujących, takich jak: otyłość, unieruchomienie oraz wpływ niskich temperatur (wyziębienie organizmu). Chorzy powinni mieć znormalizowaną dietę, regularnie wykonywać ćwiczenia fizyczne, odpoczywać z uniesionymi kończynami i delikatnie masować tkankę podskórną [10].

Piśmiennictwo

1. Bayer-Garner IB, Cox MD, Scott MA, Smoller BR. Mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis* are not present in erythema induratum/nodular vasculitis: a case series and literature review of the clinical and histologic findings. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 220-6.
2. Baselga E, Margall N, Barnadas MA, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in lobular granulomatous panniculitis (erythema induratum-nodular vasculitis). *Arch Dermatol* 1997; 133: 457-62.
3. White WL. On Japanese baseball and erythema induratum of Bazin. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 318-22.
4. Schneider JW, Jordaan HF. The histopathologic spectrum of erythema induratum of Bazin. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 323-33.
5. Wardyna KA, Życińska K. Pierwotne układowe zapalenia naczyń. Urban & Partner, Wrocław 2004; 13-5.
6. Roszkiewicz J, Szczerkowska-Dobosz A, Lange M. Układowe zapalenia naczyń. *Przegl Dermatol* 2006; 94: 227-37.
7. Kallenberg CG. The last classification of vasculitis. *Clin Rev Allerg Immunol* 2008; 35: 5-10.
8. Cho KH, Lee DY, Kim CW. Erythema induratum of Bazin. *Int J Dermatol* 1996; 35: 802-8.
9. Bartsokas SK, Stratigos J, Archimandritis A, et al. Letter: Nodular vasculitis of tuberculous origin in an elderly woman. *Br Med J* 1976; 1: 1592.
10. Burns T, et al. (ed.) *Rook's textbook of dermatology*. Blackwell Science 1998; 2204-8.
11. Khachemoune A, Longo MI, Phillips TJ. Nodular vasculitis as a paraneoplastic presentation? *Int J Dermatol* 2003; 42: 639-42.
12. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatologia*. Czelej, Lublin 2004; 814-207.
13. Pozdnyakova O, Garg A, Mahalingam M. Nodular vasculitis – a novel cutaneous manifestation of autoimmune colitis. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 315-9.
14. Gibson LE, Su WP. Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 1097-113.
15. Sánchez-Guerrero J, Gutiérrez-Urena S, Vidaller A, et al. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome. Report of 11 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1990; 17: 1458-62.
16. García-Porrúa C, González-Gay MA. Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in adults. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1133-5.
17. Greer JM, Longley S, Edwards NL, et al. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. *Medicine* 1988; 67: 220-30.
18. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BR Jr, et al. *Lever's histopathology of the skin*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005; 529.