



Lökositoklastik Vaskülit: Beş Farklı Etiyolojik Tanılı Hastanın Değerlendirilmesi

Leukocytoclastic Vasculitis: Evaluation of Five Patients with Different Etiological Diagnoses

Tuba Demirci Yıldırım

İzmir Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Lökositoklastik vaskülit (LSV), histopatolojik olarak dermal kapiller ve venüllerin immün kompleks aracılı vaskülit ile karakterize küçük damar vaskülitidir. Lökositoklastik vaskülit birçok hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Cilde sınırlı vaskülit olarak tek atakla sonlanabileceği gibi, lenfoproliferatif hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi ciddi hastalıklardan da kaynaklanabilir. Vakalarımız bu çeşitliliğe dikkat çekerek, LSV'nin etiyojisinin araştırılmasının önemini vurgulamaktadır.

Olgu: Kliniğimizde son iki yılda LSV ön tanısı ile yatırılmış beş farklı olgunun tanısallık süreçleri ve tedavileri tartışıldı. Cilt bulguları aynı olan beş olgunun tanıları Hodgkin lenfoma, sistemik lupus eritematosus, Crohn hastalığı, idiyopatik kutanöz küçük damar vaskülit ve insan immün yetmezlik virusu hastalığı ve sifiliz birlikteliği olarak farklılık gösterdi.

Sonuç: Vakalarımızın benzer fizik muayene bulguları ile gelerek farklı tanı ve tedaviler alması, LSV'nin tanısallık yaklaşımının ve tedavisinin multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiğini göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Lökositoklastik vaskülit; ANCA ilişkili vaskülit; lenfoproliferatif hastalıklar

Abstract

Aim: Leukocytoclastic vasculitis (LSV) is a type of small vessel vasculitis characterized by immune complex-mediated inflammation of the small blood vessels in the skin. Leukocytoclastic vasculitis can be the initial symptom of various underlying diseases. It may be a one-time occurrence, affecting only the skin, or it can be linked to more severe conditions such as lymphoproliferative diseases and inflammatory bowel diseases. Our cases highlight this range of associations and underscore the importance of investigating the underlying cause of LSV.

Case: We discuss the diagnostic processes and treatments of five cases hospitalized with the preliminary diagnosis of leukocytoclastic vasculitis in our clinic in the last two years. The diagnoses of five cases with the same skin findings varied, including Hodgkin lymphoma, systemic lupus erythematosus, Crohn's disease, idiopathic cutaneous small vessel vasculitis, and coexistence of human immunodeficiency virus disease and syphilis.

Conclusion: Our cases presented similar physical examination findings yet received different diagnoses and treatments, illustrating the need for a multidisciplinary approach to diagnosing and treating LSV.

Keywords: Leukocytoclastic vasculitis; ANCA-associated vasculitis; lymphoproliferative diseases

Sorumlu Yazar: Tuba Demirci Yıldırım

İzmir Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta: tubademirci87@gmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 08.07.2024/07.10.2024

GİRİŞ

Lökositoklastik vaskülit (LSV), histopatolojik olarak dermal kapiller ve venüllerin immün kompleks aracılı vaskülitini ile karakterize küçük damar vaskülitini tanımlar (1,2). Yazımızda, kliniğimizde son iki yılda yatırılarak incelenen LSV tanılı, beş farklı hastanın özellikleri tartışılmıştır. Amacımız, LSV'nin etiyolojik nedenlerinin çeşitliliğine, vakalarımızı literatür eşliğinde tartışarak dikkat çekmektir.

OLGU

Hastalardan tıbbi verilerinin yayınlanabileceği konusunda yazılı onam alınmıştır.

Olgu 1: Bilinen hastalık öyküsü olmayan 47 yaşındaki erkek hasta; döküntü, kilo kaybı, miyalji ve sağ servikalde ağrısız-sert-fikse kitle ile ileri tetkik amaçlı yatırıldı. Hastanın döküntülerinden alınan deri biyopsisi (bx) LSV olarak raporlandı, immün depolanma yoktu. Hastanın sistemik sorgulaması küçük damar vaskülitleri açısından negatifti, böbrek fonksiyon testleri normaldi, proteinürisi- hematürisi yoktu. Posteriyor anterior akciğer (PAAC) grafisinde mediastende genişleme ve vaskülit tetkiklerinde ise c ANCA ve PR3 ANCA pozitifliği tespit edildi. Lenfadenomegali tetkik amacı ile nazofareks bakışı yapıldı ve servikalde mevcut olan lenfadenopatiden bx yapıldı. Biyopsi sonucu 'Düşük Dereceli B Hücreli Lenfoid Neoplazi' olarak raporlandı. İleri tetkik amaçlı yapılan kemik iliği biyopsisi "Kronik Lenfositik Lösemiden Hodgkin Lenfoma transformasyonu" olarak sonuçlanan hasta, hematoloji ile değerlendirildi. Doksorubisin -Bleomisin-Vinblastin- Dakarbazin kemoterapi rejimi başlandı. Takibinde döküntüleri regrese olan hastanın hematolojik takibi devam etmektedir.

Olgu 2: Bilinen hipotiroidi ve piyoderma gangrenosum dışında hastalık öyküsü olmayan 40 yaşında kadın hasta, vücudunda yaygın döküntü, miyalji, artralji, ödem şikayeti ile başvurduğu acil servisten pansitopenisinin de tespit edilmesiyle yatırıldı. Yapılan cilt bx'si LSV olarak sonuçlanan hastada ANA pozitifliği, Anti - ds DNA pozitifliği ve hipokomplementemi saptandı. Hastanın 24 saatlik idrarında 4,5 gr proteinüri tespit edilmesi üzerine yapılan böbrek bx'si "Tip IV lupus nefriti ve trombotik mikroanjyopatik hemoliz (TMA)" bulguları ile uyumluydu. Hastanın periferik yaymasında şişositler görüldü, yapılan kemik iliği bx sonucu ile hastada spesifik bir hematolojik tanı düşünülmüdü. Hasta hem klinik hem de laboratuvar bulgularına göre sistemik lupus eritematozus (SLE)+ TMA olarak kabul edildi. Hastaya pulse steroid ve siklofosamid tedavisi ile indüksiyon

verildi, halen idame tedavisi mikofenolat mofetil, hidroksiklorokin ve düşük doz metilprednizolon ile devam etmektedir.

Olgu 3: Bilinen hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 51 yaşında erkek hasta bacaklarında döküntü, yaygın miyalji, karın ağrısı ve akut faz reaktanı (AFR) yüksekliği sebebi ile vaskülit ön tanısı ile yatırıldı. Takibinde melenası gelişen, batın muayenesinde defans ve rebound saptanan hastanın yapılan abdominal ultrasonografi ve batın bilgisayarlı tomografisinde özellikle duodenal ve jejunal anslara uyan duvar kalınlığında artış ve mezenterde kalınlaşma tespit edildi, genel cerrahi tarafından akut batın ekarte edilen hastaya endoskopi, double boube enteroskopi ve kolonoskopi yapıldı; özafagusta ve duodenumda çok sayıda ülser, kolonda divertiküller ile inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) uyumlu görünüm saptandı. Hastada CMV koliti ve amebiyazis ekarte edildi, 1mg /gün prednizolon tedavisi verildi. Döküntüleri tetkik aşamasında spontan regrese olan hastanın deriden alınan punch bx'si LSV olarak raporlandı, immün boyanmasında özellik olmayan hasta "Crohn hastalığı" tanısı ile gastroenteroloji kliniğinde takibe alındı.

Olgu 4: Tıbbi geçmişi olağan olan 20 yaşında kadın hasta miyalji, artralji ve bacaklarda başlayan giderek tüm vücuduna yayılan döküntü sebebiyle tetkik edildi. Hastanın sorgulamasında daha önce benzer bir atağın olmadığı öğrenildi, yapılan ileri tetkik ve incelemelerinde sistemik tutulumu düşündürecek bulgu saptanmayan hastanın alınan deri punch bx'si LSV olarak raporlandı, immün histokimyasal incelemede immünoglobulin A (IgA) depolanması gösterildi. Hasta "idiyopatik kutanöz küçük damar vaskülit" olarak kabul edilerek döküntüsünün şiddetli olması sebebiyle 0,5 mg/kg prednizolon ile tedavi edilmeye başlandı, döküntüleri regrese olan hastanın steroidi azaltılıp kesilerek takibe alındı.

Olgu 5: 55 yaşında, bilinen hipertansiyon tanısı olan erkek hasta, acil servise tüm vücudunda yaygın döküntü, konstitusyonel semptomlar, miyalji ve artralji ile başvurdu, ileri tetkik amaçlı interne edilen hastanın yapılan genel fizik muayenesinde genital bölgesinde saptanan ülserler dikkat çekti. Hastanın sorgulamasında şüpheli cinsel temasının olduğu öğrenildi. Deri punch bx'si LSV olarak raporlandı. Yapılan tetkiklerinde; HIV Ag/Ab pozitif, Anti-HIV doğrulama pozitif, Anti- Treponema Pallidum IgM pozitif saptanan hasta enfeksiyon hastalıkları ile değerlendirilerek insan immün yetmezlik virüsü hastalığı ve sifiliz birlikteliği tanısı aldı. Akut dönemde trimetoprim sulfametaksazol ve penisilin tedavileri verilen hasta antiretroviral tedavi olarak dolutegravir, tenofovir disoproksil, emtrisitabin

kombinasyonu ile izleme alındı. Olgulara ait döküntü fotoğrafları şekil 1, ayrıntılı klinik, laboratuvar, tanı ve tedavi özellikleri tablo 1’de verilmiştir.

TARTIŞMA

Lökositoklastik vaskülit, 2012 gözden geçirilmiş Uluslararası Chapel Hill Konsensüsünde (CHCC) tek organ vaskülitini olarak sınıflandırılmış olsa da histolojik olarak hem cilde sınırlı hem de sistemik hastalıklar olmak üzere çok farklı etiyolojilerde karşımıza çıkmaktadır (3,4). Biyopsi ile doğrulanmış LSV insidansı yakın zamanlı yapılmış çalışmada 100.000’de 4,5 olarak saptanmıştır (5). Lökositoklastik vaskülitin CHCC’e göre sınıflandırılması ve nedenleri şekil 2’de gösterilmiştir.

Lökositoklastik vaskülit tanısı düşünülen hastalarda etiyolojik tanı için, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi enfeksiyöz seroloji (Hepatit B, Hepatit C, anti-HIV, ASO, fungal serolojiler); idrar, kan ve boğaz kültürleri; deri biyopsisi öncelikle yapılması gereken tetkiklerdir. Gaitada gizli kan, subklinik gastrointestinal sistem tutulumu açısından incelenmelidir. Kompleman seviyelerine (CH50, C3, C4) ise ürtikeryal vaskülit tanısı alan hastalarda bakılması önerilmektedir. Diğer ileri tetkikler ise ayrıntılı fizik muayene ve derinleştirilmiş bir anamnez ile LSV’nin sistemik bir hastalıktan kaynaklı proteinüri, anemi, melena, akciğerde kitle gibi kırmızı bayrak bulguları barındırmasına göre değerlendirilip, sistematik hale getirilebilir. Bu tetkikler genellikle ANA, p-ANCA, c-ANCA, PR3 ANCA, MPO ANCA, ENA profili, RF, serum protein elektroforezi, kriyoglobulinler, böbrek

biyopsisi, kemik iliği biyopsisi, endoskopi-kolonoskopi gibi ileri incelemelerdir.

Şekil 2. Lökositoklastik vaskülitin nedenleri ve sınıflandırılması (CHCC 2012 kategori)



Lökositoklastik vaskülit etiyolojik tanısı kesinleştirildiğinde tedavi açısından tanıya göre hareket edilir. Eğer cilde sınırlı olarak düşünülüyorsa hastalık kendini sınırlayacağı için bu dönemde istirahat ve kısa dönem steroid tedavisi önerilir (6). Kortikosteroid kullanımı yaygın olarak kabul edilmektedir ancak dozaj belirtilerin ciddiyetine bağlıdır; şiddetli form başlangıç dozları 0,5–1 mg/kg/gün prednizon eş değeri steroid dozunu gerektirebilir, takibe göre doz düşürülerek tedavi yenilenir. Dördüncü olgumuz istirahat ve kısa dönem steroid tedavisi ile takip altındadır. Ayrıca cilde sınırlı vaskülitte, kolşisin, dapson ve hidroklorokin de alternatif tedavilerdir (7-9). Lökositoklastik vaskülitin sebebi enfeksiyonlar veya ilaçlar ise sebebi ortadan kaldırmak, enfeksiyonu tedavi etmek gereklidir ve çoğu zaman yeterlidir.

Şekil 1. Olguların döküntülerinin makroskobik görüntüsü



Tablo 1. Olguların Klinik, Laboratuvar, Tanı ve Tedavi Özellikleri

	OLGU-1-	OLGU-2-	OLGU-3-	OLGU-4-	OLGU-5-
Cinsiyet	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Yaş	47	40	51	20	55
Lezyon Tipi	Purpurik makül/yama	Ülser, palpabl purpura	Purpurik makül	Palpabl papül/plak	Palpabl makul/plak
Eşlik Eden Semptom	Kilo kaybı, miyalji, lenfadenopati	Kilo kaybı, artralji, miyalji, pretibial ödem	Karın ağrısı, kilo kaybı	Miyalji, artralji	Miyalji, artralji
Hemoglobin (gr/dl)	11.5	7.8	12.6	11.8	13.3
Lökosit (10*3/uL)	8.5	3.6	11.3	8.5	11.1
Trombosit sayısı (10*3/uL)	195	45	242	195	358
KCFT Yüksekliği	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
BFT Yüksekliği	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Sedimentasyon (mm/h)	54	47	16	54	20
Hematüri	Negatif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
Proteinüri	Negatif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
CRP (mg/L)	105.8	11.5	103.2	105.8	53.5
Gaitada gizli kan	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif
RF(IU)/ml	10	1404	10	10	53.5
ANA	1/100-320+ Benekli	1/100-320+ Benekli	Negatif	1/100-320+ Anti DFS patern	1/100-320+ Benekli
ANCA	C ANCA++ Pr3 ANCA++	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Hipokomplementemi	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
Enfeksiyöz seroloji	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	HIV Ag/Ab + Anti HIV doğrulama+ AntiT.pallidumIgM+

PA AC Grafi Bulgusu	Mediastinal genişleme	Özellik yok	Bilateral plevral efüzyon	Özellik yok	Özellik yok
Endoskopik İnceleme	Melanozis coli	Nonspesifik kolit	Özafagusta ve duodenumda multiple ülser, kolon divertikül İBH ile uyumlu görünüm	Yapılmadı	Yapılmadı
Böbrek bx	Yapılmadı	Tip IV lupus nefriti+ TMA bulguları	Yapılmadı	Yapılmadı	Yapılmadı
LAP bx	Düşük dereceli B hücreli lenfoid neoplazi	Yapılmadı	Yapılmadı	Yapılmadı	Yapılmadı
Kemik iliği bx	Kronik lenfositik lösemiden Hodgkin lenfoma transformasyonu	Myeloid seride maturasyon duraksaması yok Megakaryositlerin displastik görünümde	Yapılmadı	Yapılmadı	Yapılmadı
Etiyolojik Tanı	Hodgkin lenfoma	Sistemik lupus eritematozus	Crohn hastalığı	İdiyopatik kutanöz küçük damar vaskülit	İnsan immün yetmezlik virüsü hastalığı ve sifiliz birlikteliği
Tedavi	Doksorubisin Bleomisin, Vinblastin Dakarbazin	Siklofosfamid Pulse steroid Mikofenolat mofetil Hidroksiklorokin	1mg/kg Prednizolon (doz düzenlenerek)	0.5 mg/kg Prednizolon (doz düzenlenerek)	Dolutegravir Tenofovir Disoproksil Emtrisitabin

Etiyolojik tanısı insan immün yetmezlik virüsü hastalığı olarak saptanan beşinci olgumuz antiretroviral tedavi ile izlenmektedir. Literatürde HIV ile birlikte görülen oligoartrit ve LSV olguları bildirilmiştir (10). Lökositoklastik vaskülitin sebebi vaskülit ile ilişkili sistemik hastalıklar olduğunda, tespit edilen sistemik hastalığın ağırlığına göre tedavi belirlemek esastır. Nefrotik düzeyde proteinürisi ve pansitopenisi olan immünolojik ve klinik kriterlere dayanarak SLE tanısı koyduğumuz hastaya organ tehdit eden tutulum ve şiddetli hastalık sebebiyle pulse steroid tedavisi ve daha güçlü, nispeten daha toksik olan siklofosfamid tedavisi uygulandı. Hastalık özelinde azatiyoprin 1-2mg/kg/gün, metotreksat 0,2-0,3 mg/kg/hafta ve mikofenolat mofetil 2-3 gr/gün gibi immünsupresif ilaçlar da tedavi olarak seçilebilir (11,12).

Metotreksat tedavisine sekonder olarak gelişen LSV olgularının bildirildiği de unutulmamalıdır (13,14). Üçüncü olgumuzda etiyolojik tanı olarak Crohn hastalığı düşünülmüştü, vaskülit ile ilişkili sistemik durumlardan biri olan İBH ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Deri tutulumu, İBH'de en sık görülen ekstraintestinal belirtilerinden biridir. Deri tutulumu daha çok piyoderma gangrenozum, eritema nodozum, psöriyazis ve aftöz stomatit ile kendini gösterse de LSV de İBH'nin nadir bir belirtisi olduğundan, bu dermatopatiji diğer sistemik vaskülitlerden ayırt etmek gerekir, doğru teşhis ve tedavi ile multidisipliner bir yaklaşım gösterilmelidir (15). Vaskülit ile ilişkili olası diğer bir etiyolojide malignitelerdir. İlk vakamızda tespit edilen Hodgkin lenfoma tanısı bu durumun kanıtlarındandır. Lökositoklastik vaskülit ile

prezente olmuş birçok lenfoproliferatif hastalık, Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma olgusu bildirilmiştir, tedavi primer hastalığın tedavisidir (16,17). Lökositoklastik vaskülitlerde prognozu değerlendirmek gerekirse genel olarak cilde sınırlı vaskülitler tek atak ile sonlanıp 3-4 hafta içerisinde kendini sınırlarken, sistemik formlarda ise LSV'nin prognozu hastalığın ciddiyeti ile koreledir (6,18).

SONUÇ

Bu olgu sunumunda; kliniğimizdeki son iki yılda farklı etiyolojik tanılara sahip LSV olgularının altta yatan etiyolojilerinin çeşitliliğini ve uyguladığımız tedavi modalitelerinin literatür desteğini tartışmaya çalıştık. Dikkat çekmek istediğimiz konu LSV'nin tanısal yaklaşımında ve yönetiminde multidisipliner yaklaşımın vazgeçilmez olduğudur.

Yazar Deklarasyonları

Hastalardan tıbbi verilerinin yayımlanabileceği konusunda yazılı onam alınmıştır

Yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Yazar çalışmanın tüm aşamalarına katkıda bulunduğunu beyan etmiş ve makalenin son halini onaylamıştır.

Yazar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Baigrie D, Goyal A, Crane JS. Leukocytoclastic Vasculitis. 2022 May 8. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
2. Caproni M, Verdelli A. An update on the terminology for cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31:46-52.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
4. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Intern Emerg Med.* 2021;16:831-41.
5. Arora A, Wetter DA, Gonzalez-Santiago TM, Davis MDP, Lohse CM. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in olmsted county, minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:115-24.
6. Bouiller K, Audia S, Devilliers H, Collet E, Aubriot MH, Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement: a retrospective study in 112 patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4238.
7. Sais G, Vidaller A, Jucglà A, Gallardo F, Peyrí J. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* 1995;131:1399-402.
8. Fredenberg MF, Malkinson FD. Sulfone therapy in the treatment of leukocytoclastic vasculitis. Report of three cases. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:772-8.
9. Lopez LR, Davis KC, Kohler PF, Schocket AL. The hypocomplementemic urticarial-vasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73:600-3.
10. Viala B, Leblay P, Casanova ML, Jorgensen C, Pers YM. Recent HIV infection complicated with leukocytoclastic vasculitis and oligoarthritis. *Med Mal Infect.* 2014;44:284-5.
11. Haeberle MT, Adams WB, Callen JP. Treatment of severe cutaneous small-vessel vasculitis with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol.* 2012;148:887-8.
12. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:973-8.
13. Dewan P, Gomber S, Trivedi M, Diwaker P, Madan U. Methotrexate-Induced Leukocytoclastic Vasculitis. *Cureus.* 2021;13:e16519.
14. Torner O, Ruber C, Olive A, Tena X. Methotrexate-related cutaneous vasculitis. *Clin Rheumatol.* 1997;16:108-9.
15. Rocha TB, Garate ALSV, Beraldo RF, Lanças SHS, Leite FV et al Leukocytoclastic vasculitis as an extraintestinal manifestation of Crohn's Disease. *Case Rep Gastroenterol.* 2021;15:825-31.
16. Banks RA, Kingswood JC, Slade R, Tribe CR, Harrison PR, Mackenzie JC. Glomerulonephritis, non-Hodgkin's lymphoma and leucocytoclastic vasculitis. *Am J Nephrol.* 1984;4:114-7.
17. Martín Guerra JM, Martín Asenjo M, Prieto de Paula JM. Leucocytoclastic vasculitis and lymphoma. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2020;55:182-3.
18. Martinez-Taboada VM, Blanco R, Garcia-Fuentes M, Rodriguez-Valverde V. Clinical features and outcome of 95 patients with hypersensitivity vasculitis. *Am J Med.* 1997;102:186-91.