

A bőrtünetek jelentősége az EGPA (eosinophil granulomatosis polyangiitissel) diagnosztikájában

The significance of cutaneous manifestations in EGPA (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)

BELSŐ NÓRA DR.¹, NAGY GÉZA DR.¹, KOROM IRMA DR.¹, VARGA ERIKA DR.¹,
NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR.¹, SZOLNOKY GYŐZŐ DR., KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2},
BATA ZSUZSA DR.^{1,2}

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
Szeged¹,
MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az ANCA-asszociált vasculitisekben (AAV) gyakran jelentkeznek klinikailag nem specifikus bőrtünetek, melyek a betegség aktivitását jelezhetik. Legnagyobb számban az eosinophil granulomatosis polyangiitissel (EGPA) betegségben látunk változatos léziókat. A bőrtünetek klinikai szignifikanciájáról és kliniko-pathológiai korrelációjáról kevés adat áll rendelkezésünkre. Három betegünk kapcsán bemutatjuk a bőrgyógyászati eltérések mellett a kísérő egyéb szervi manifesztációkat, illetve tapasztalatainkat a kezelés hatékonyságát illetően. Tapasztalataink alapján úgy gondoljuk, hogy a bőrtüneteket az EGPA-ban korai aktivitási markerként értékelhetjük, de az eltérő klinikai megjelenési formák nem befolyásolják a betegség prognózisát és nem mutatnak korrelációt a betegség súlyosságának mértékével.

Kulcsszavak:

**eosinophil granulomatosis polyangiitissel
– ANCA vasculitis – bőrtünetek**

SUMMARY

In ANCA-associated vasculitis cutaneous manifestations are frequently observed. Although, they show no specific features, they can be associated with the activity of the disease. Various skin lesions are more frequent in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) than in granulomatosis with polyangiitis (GPA) or microscopic polyangiitis (MPA). Data on the clinical significance of cutaneous manifestations and on the clinico-pathological correlations are lacking. In this article we review the cases of three patients diagnosed with EGPA, presenting their clinical manifestations and the efficacy of the therapy. Based on our experience we conclude that cutaneous manifestations can be considered as an early activation marker for EGPA, but the various clinical patterns do not correlate with the prognosis and severity of the disease.

Key words:

**eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
– ANCA vasculitis – cutaneous manifestations**

Az eosinophil granulomatosis polyangiitissel (EGPA) – korábban Churg-Strauss szindróma, az ANCA asszociált vasculitisek csoportjába tartozik. Ide soroljuk még a granulomatosis polyangiitissel (GPA, korábban Wegener granulomatosis) betegséget és a mikroszkópos polyangiitist is. Mindhárom betegségre jellemző az ANCA pozitivitás mellett a kis és közepes erek nekrotizáló granulomaképződéssel járó vasculitise. Az EGPA diagnózisának felállítása során a 2012-es Chapel Hill-i Konszenzus Konferencia alapján leírt klasszifikációs kritériumokat használjuk. Klinikailag jellemző a beteg anamnézisében szereplő asthma bron-

chiale, felsőlégúti érintettség, azaz eosinophil gazdag és nekrotizáló granulomatosis gyulladás a légutakban, a perifériás vérben 10%-ot meghaladó eosinophilia és a glomerulonephritis fennállásakor kimutatható ANCA asszociáció. Az American College of Rheumatology ajánlása alapján a fent említett kritériumok mellett kiemelik a neuropathiát (mono- vagy polyneuropathia), illetve a migráló tüdőinfiltrátum jelenlétét. Pathogenezisében szerepet játszik a fokozott B sejt aktiváció és kóros ANCA termelés, a Th2 sejt út-vonal és a citokin rendszer (elsősorban az IL4, 5 és 13) egyensúlyának eltolódása és a perifériásan és szövetekben jelen-

Levelező szerző: Belső Nóra dr.
e-mail: belso.nora@med.u-szeged.hu

lévő eosinophilia is (1). Az ANCA pozitivitást a betegek 30-70%-ban lehet kimutatni (ANCA-MPO), de az ANCA negativitás önmagában még nem zárja ki a betegség fennállását. Fontos megemlíteni, hogy az össz-IgE szint minden betegben magas, nem tisztázott, hogy változása aktivitási markernek tekinthető-e. A betegség kezelése függ a súlyosságától, az enyhébb esetekben elég a steroid monoterápia alkalmazása, míg súlyosabb esetekben masszív immunszuppresszió – steroid-cyclophosphamid kombinált kezelés, esetleg rituximab adása szükséges (2), újabban már célzott biológiai terápia, az IL-5 ellenes antitest, a mepolizumab is elérhető (3).

A fentebb említett kritériumok mellett gyakran kialakulhatnak pneumonia, arthritis, gasztrointesztinális panaszok, neuritis és glomerulitis, valamint változatos bőrtünetek (4). A bőrtünetek a betegek 40-50%-ban jelentkeznek, elsősorban az alsó végtagokon palpabilis purpurák és nodulusok, livedo reticularis, vesiculák, aszeptikus pustulák, urtikák, maculopapulosus erythematosus eruptio – erythema multiforme-szerű tünetek (5).

Klinikánkon az elmúlt 10 év során három EGPA-ban szenvedő beteget kezeltünk. A vezető bőrtünetek eltérőek voltak: erythema multiforme jellegű tünetek, erythema ala-

pon ülő feszes falú vesiculák, illetve petechiák és purpuriform papulák (1. ábra).

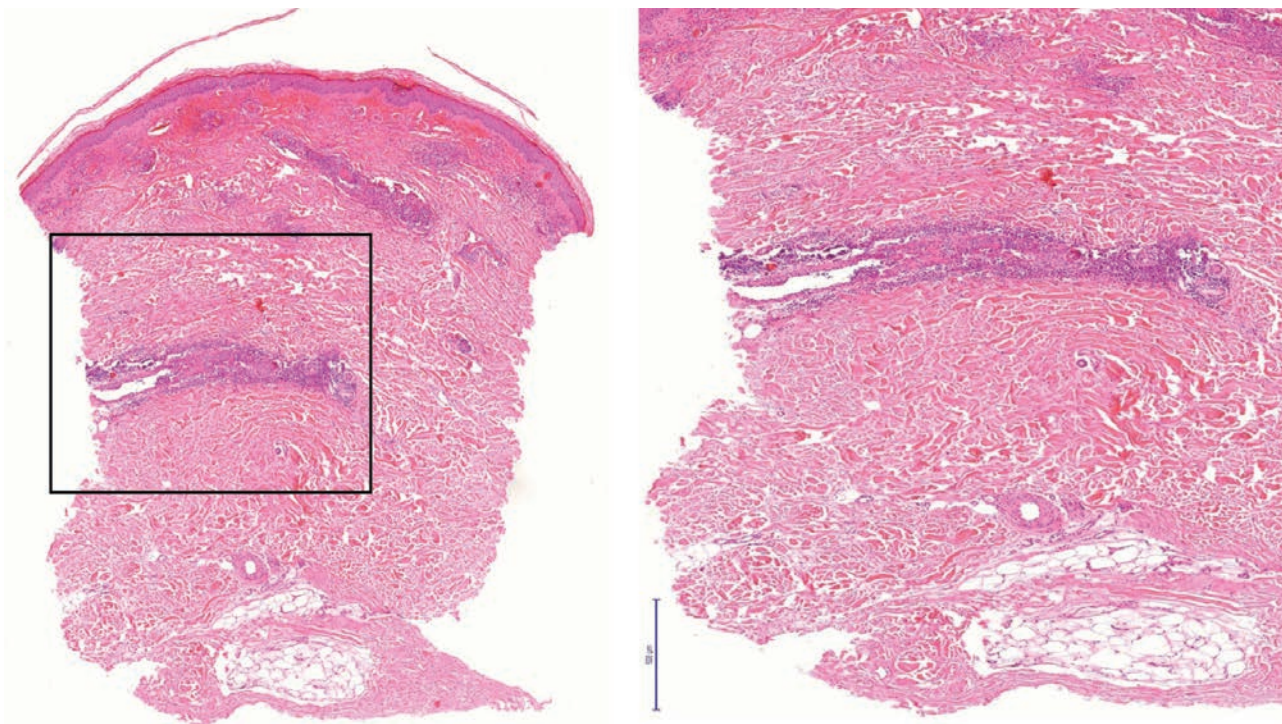
Esetismertetés

Az első betegünknel évek óta ismert volt rhinitis allergica, asthma bronchiale, melyre leukotrien receptor antagonistá gyógyszer (Montelukast) kapott. Gasztrointesztinális panaszai miatt gastroenterológus kezelte, duodenum biopszia felvetette nutrivit allergia lehetőségét. Kifejezett myalgia miatt ENG (elektro-neuromyographia) vizsgálat történt, mely motoros axonvesztéssel járó mononeuropathia multiplex fennállását igazolta. Néhány nappal az ENG-t követően jelentkeztek az alszáron purpuriform papulák. A felvételekor végzett laborvizsgálatok során emelkedett össz-IgE (756 iu/ml), emelkedett CRP: 45,4 mg/l értéket, vérképben 26%-os eosinophiliát detektáltunk, az ANCA-MPO pozitív (>100 U/ml) volt. A klinikai anamnézis és a laborparaméterek alapján erősen felmerült az EGPA fennállásának lehetősége, ezért diagnosztikai célból a bőrtünetekből szövettani vizsgálatra mintát vettünk. Ennek eredménye kifejezett leukocytoclasticus vasculitist (2. ábra) és masszív szöveti eosinophiliát (3. ábra) igazolt, ezek alapján igazolódott, hogy a purpuriform bőrtünetek is az EGPA részjelenségei voltak. Fontos kiemelni, hogy a bőrtünetek és a neurológiai tünetek megjelenése gyakorlatilag egybeesett. Nagy dózisu szisztémás lökés steroid és cyclophosphamid kombinációra (1 ciklus: 3 napig napi 250 mg methylprednisolon i.v., majd a 4. napon 600 mg cyclophosphamid i.v.)



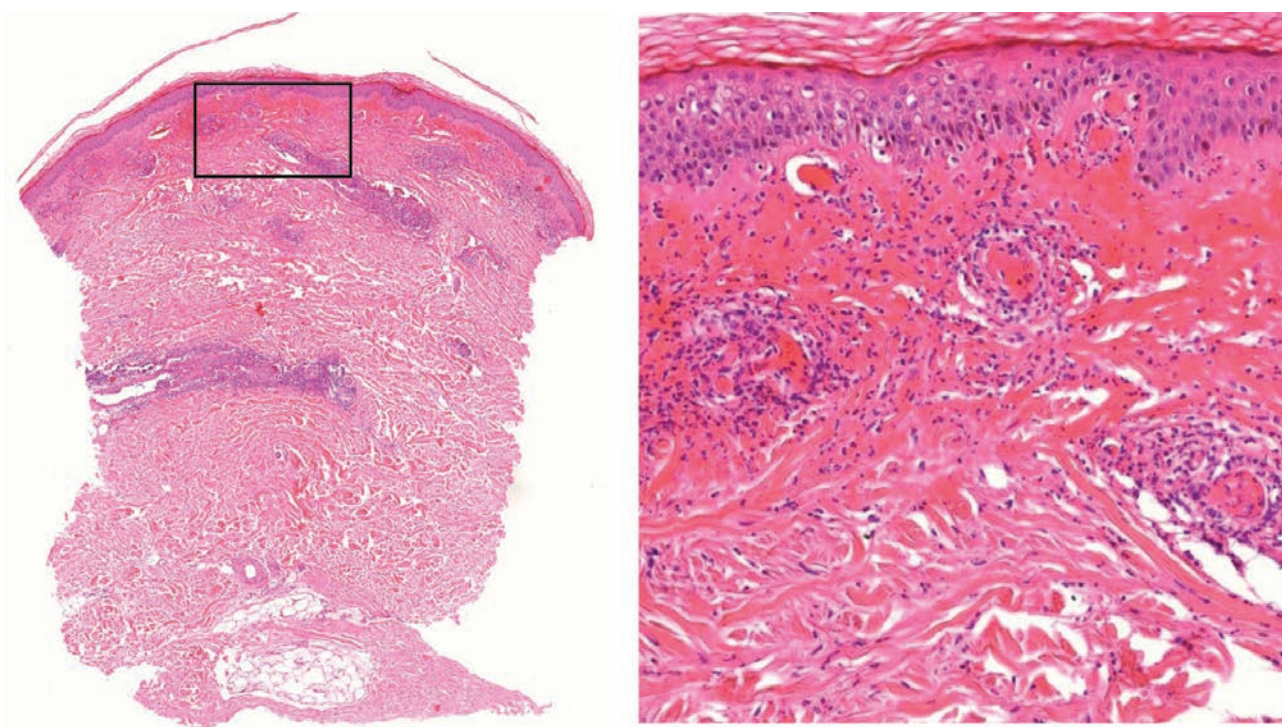
1. ábra

Betegeink bőrtünetei: a beteg hátán látható karéjos, anuláris rajzolatot mutató halvány erythema, a széli részén az apró vesiculák helyén erosio (1.beteg), a lábszárakon purpurák (2. és 3.beteg) és a tenyereken a multiforméra emlékeztető tünetek (3.beteg)



2. ábra

A biopsziás mintában a dermis superficiális és középső zónájában lévő kisereit is érintve leukocytoclasticus vasculitis azonosítható, érfalnecrosissal, extravasatióval, fibrinkiválással, környezetében szöveti eosinophilia jeleivel



3. ábra

A granulocytás beszűrődés az értől távolodva diffúz jelleget is öltött. Bár manifeszt granulomatosus jelleget nem detektáltunk, a szöveti kép a klinikai tünetek és diagnosztikus eltérések alapján támogatta EGPA fennállását

a bőrtüneti gyorsan szanálódtak, a neurológiai statusa a havonta alkalmazott összesen 7 ciklus kezelést követően rendeződött. A ciklusok közötti időben 64, majd 32 mg per os methylprednisolon terápian volt. A ciklusok befejezése után napi 150 mg azathioprint állítottunk

be a betegnél, mellyel párhuzamosan csökkentettük a steroid dózisát. Évek óta napi 50 mg azathioprin és másnaponta 4 mg methylprednisolon fenntartó terápian rhinitise, asthmája és gasztrointesztinális panasza egyensúlyban van.

A második beteg anamnézisében ismert volt évek óta fennálló asthma bronchiale, illetve orrpolyposis miatt már számos opus történt. Klinikákon az arc, nyak, hát területén hirtelen jelentkező erythemás plakkok és apró hólyagos bőrtünetek miatt észleltük. Szöveti vizsgálatra mintát vettünk, míg ennek eredményét vártuk, lokális kezelést alkalmaztunk, melyre a beteg bőrtünetei jelentős javulást mutattak, azonban emisszióját követően kifejezett kéz és lábzsibbadás, gyengeség jelentkezett, a beteg szinte járásképtelenné vált. Az ekkor elvégzett laborjaiban 45%-os eosinophiliát, 1229 IU/ml-es össz-IgE értéket és pozitív ANCA-MPO-t (>100 U/ml) detektáltunk. Az ENG vizsgálat motoros axonvesztéssel járó, kevert szenzo-motoros polyneuropathiát írt le. Az elkészült bőrszöveti vizsgálat igazolta az EGPA diagnózisát, a leukocytoclastikus vasculitis mellett az első esethez hasonlóan masszív szöveti eosinophiliát láttunk. Ezt követően a betegnél azonnal elkezdtük a nagy dózisu szisztémás szteroid-cyclophosphamid lőkés-terápiát, melyre a beteg jól reagált. A bőrtünetek viszonylag gyorsan, már az első ciklus után rendeződtek, a neurológiai tünetek pedig a 6. ciklus után teljes remisszióba kerültek. A beteg fenntartó terápiája másnaponta 4 mg methylprednisolon évek óta.

A harmadik betegnél hosszabb ideje ismert volt rhinitis, rekuráló sinusitis és kezelt asthma bronchiale, melyre lokálisan alkalmazott salbutamol és szteroid mellett az első esethez hasonlóan ő is leukotrién receptor antagonistá gyógyszer szedett. Az akut sinusitisre alkalmazott antibiotikus terápiát követően jelentkeztek erythema multiforméa hasonló léziók. A gyanúba jött gyógyszer elvételét és közepes dózisu szisztémás szteroid kezelést követően a beteg bőrtünetei elmúltak. A szteroid leépítését követően egy nappal a lábszárakon palpálható purpurák jelentkeztek, melyekből szöveti vizsgálatra mintát vettünk. A felvételekor készült laborvizsgálatokban CRP 99.1mg/l, a szöveti eosinophilia 48%, az össz-IgE 875 IU/ml volt. A klinikai anamnézis alapján itt is felmerült az EGPA fennállásának lehetősége, ezért ANCA meghatározást is végeztünk, mely ANCA-MPO pozitivitást (>100 U/ml) mutatott. A szöveti vizsgálat az előzőekkel megegyezően leukocytoclastikus vasculitist és kifejezett szöveti eosinophiliát írt le. A klinikai anamnézis, laborértékek és a szöveti vizsgálat alapján felállítottuk az EGPA diagnózisát és a klinikai tünetek súlyosságának megfelelően szteroid monoterápiát indítottunk. Két hónappal a bőrtünetek megjelenését követően a jobb kézen a nervus medianusnak megfelelő érzészavara jelentkezett, mely miatt elvégzett ENG kevert szenzo-motoros mononeuritis fennállást igazolta. Mindezek mellett a jobb szem látóterében homályos foltot észlelt a beteg, ezért szemészeti szakvizsgálat történt, mely az EGPA részjelenségeként megjelenő arteria temporalis superficialis vasculitist írta le. A betegnél ekkor kombinált lőkés szteroid és cyclophosphamid terápiára váltottunk. A bőrtünetek már az első kezelés után megszűntek, a neurológiai és szemészeti panaszok 8 ciklus után kerültek remisszióba. Jelenleg a beteg 4 mg fenntartó methylprednisolon terápián van.

Megbeszélés

Az EGPA ritka, ismeretlen etiológiájú krónikus szisztémás vasculitis. Nagyon fontos a betegség progresszivitása miatt a mielőbbi diagnózis felállítása és a leghatásosabb kezelés alkalmazása. Ha a beteg bőrtünetei mellett az anamnézisben szerepel rhinitis allergica és vagy asthma bronchiale, perifériás eosinophilia, emelkedett össz-IgE és ANCA-MPO pozitívítás, feltétlenül gondolnunk kell az EGPA fennállására. Mi bőrgyógyászok szerencsések vagyunk, mert bár a betegségben jelentkező bőrtünetek nem specifikusak, a szöveti vizsgálatok hozzásegítenek a diagnózis felállításához.

A gyógyszerek között felmerült a leukotrién receptor antagonistá provokáló szerepe. Több esettanulmány is van az irodalomban, azonban az összefüggés a mai napig sem egyértelmű, a lehetséges pathomechanizmus sem tisztázott (6),(7). Mindazonáltal két betegünkön is szerepel az anamnézisben a leukotrién receptor antagonistá szedése.

Az EGPA alapvetően Th2 mediált betegség, emelkedett interleukin (IL4, 5, 13) szintekkel. A szöveti károsodásban fontos szerepet játszik a kóros ANCA jelenléte és a következményes neutrophil aktiváció (8). Az újabb irodalmi adatok a fokozott IL-17A termelődésre is felhívják a figyelmet, ami a granuloma képződésében szerepet játszhat (9).

A bőrtünetek leggyakrabban purpurák, nodulusok, urtikariform léziók, szegmentális oedema és livedo formájában jelentkeznek (10). Frumholtz és munkatársai vizsgálták a bőrtünetek és a betegség klinikó-pathológiai lefolyása közötti kapcsolatot. Eredményeik szerint EGPA-ban jelentkeznek leggyakrabban a bőrtünetek a három ANCA asszociált vasculitis közül (EGPA, GPA, MPA), bár ezek nem specifikusak, megjelenésük mégis a betegség aktivitásával függhet össze. GPA-ban a bőrtünetek jelenléte mellett a betegség prognózisa rosszabb volt, EGPA-ban ez az eltérés nem bizonyult szignifikánsnak. EGPA-ban és GPA-ban a bőrtünetek vasculitis jellegű fenotípust mutattak, a szöveti vizsgálat azonban egyértelműen elkülöníti a két betegséget, GPA-ban a granulomaképződés, EGPA-ban az eosinophilia a karakterisztikus. Mindkét betegségben a bőrtünetek gyakrabban társultak alveolaris haemorrhagiával és gastrointestinalis érintettséggel, GPA fennállása esetén azonban gyakran jelentkezett emellett vese és cardiovascularis érintettség is. Míg GPA-ban nem volt relevancia a bőrtünetek és az ANCA pozitívítás között, EGPA-ban a bőrtünetek fennállása esetén szignifikánsan magasabb volt az ANCA pozitív betegek száma (93.3 vs 57.1%). A klinikó-hisztópatológiai korrelációs vizsgálatok alapján a vasculitis és granuloma képződés a bőr lézió típusától függ. Az ér körüli eosinophilben gazdag gyulladás gyakoribb a purpurákban és nodulusokban mint más léziókban, az extravascularis granulomaképződés inkább a nodulusokból, papulákból és urtikákból vett mintákban látható (11). Az EGPA-s betegek 47%-ban nem jelentkeznek bőrtünetek, a maradék 53%-ban jelentkező bőrtünetek nem specifikusak, ezért gyakran más betegség fennállása merül fel és nem is történik ezekből a léziókból mintavétel. Ilyenkor különösen fontos a beteg társbetegségeinek figyelembe vétele, ami az EGPA lehetséges fennállását valószínűsíti.

Következtetés

Tapasztalataink szerint bár mindegyik betegünkön jelentkeztek előzetesen kevésbé súlyos, de rekuráló rhinitisek, sinusitisek és asthma bronchiale, a bőrtünetek megjelenése egybe esett a betegség súlyosbodásával, a megjelenő demyelinációval és axonvesztéssel járó idegrendszeri tünetek kialakulásával, jelezve az immunfolyamat fellobbanását. Ekkor a perifériás vérben 10%-ot meghaladó eosinophilia, magas ANCA-MPO szint és a szövettannal leírt kifejezett eosinophil infiltrációval járó leukocytoclastikus vasculitis mindhárom esetben egyértelműen igazolta az EGPA fennállását. Eseteinknél a három különböző típusú bőrtünetet minden esetben neuropathia kísérté, mely 6-8 ciklus szteroid-cyclophosphamid lőkéskezelést követően mutatott jelentős javulást. A betegségben jelentkező mononeuritis masszív immunszuppresszív terápiát igényel és ez a panasz javul a leg-

lassabban. Az ENG vizsgálat mindhárom esetben szenomotoros polynaupathiat írt le, mely a remisszió eléréséig dominálta a betegséget. Az alkalmazott szisztémás nagy dózisu steroid-cyclophosphamid lökésterápiára eseteinkben a klinikai tünetek javulása mellett az ANCA-MPO szint normalizálódott, a betegek össz-IgE szintje jelentősen csökkent, eosinophiliájuk megszűnt, sugallva azt, hogy ezek a laborparaméterek a betegség aktivitását jelezhetik. Mindhárom betegünk fenntartó terápián évek óta egyensúlyban van, nincs ANCA pozitivitásuk és eosinophiliájuk, de az össz-IgE szintjük változó mértékű.

IRODALOM

1. *Vaglio A., Buzio C., Zwerina J.*: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*. (2013) *68*(3), 261–73.
2. *Moosig F., Holle J.*: [Current treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome)]. *Z Rheumatol*. (2019 Jan) 00393-018-0580-9
3. *Faverio P., Bonaiti G., Bini F. és mtsai.*: Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review of current evidence and potential place in therapy. *Ther Clin Risk Manag*. (2018) *14*, 2385–96.
4. *Chakraborty R. K., Aeddula N. R.*: Churg Strauss Syndrome (Allergic Granulomatosis). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; (2018) [cited 2019 Feb 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537099/>
5. *Marzano A. V., Raimondo M. G., Berti E. és mtsai.*: Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. (2017 Dec);*53*(3):428–38.
6. *Man M. A., Alexandrescu D., Pop M. és mtsai.*: Churg Strauss syndrome associated with montelukast—case report. *Pneumol Buchar Rom*. (2012 Jun) *61*(2), 113–6.
7. *Uyar M., Elbek O., Bakir K. és mtsai.*: Churg-Strauss syndrome related to montelukast. *Tuberk Ve Toraks*. (2012) *60*(1), 56–8.
8. *Tsurikisawa N., Oshikata C., Watanabe M. és mtsai.*: Innate immune response reflects disease activity in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. (2018 Oct) *48*(10), 1305–16.
9. *Tsurikisawa N., Oshikata C., Tsuburai T. és mtsai.*: Th17 cells reflect colon submucosal pathologic changes in active eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *BMC Immunol*. (2015 Dec 29) *16*, 75.
10. *Chen K-R.* Skin involvement in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol*. (2013 Oct) *17*(5), 676–82.
11. *Frumholtz L., Laurent-Roussel S., Aumaître O. és mtsai.*: Clinical and pathological significance of cutaneous manifestations in ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev*. (2017 Nov) *16*(11), 1138–46.

Érkezett: 2019. 03. 11.

Közlésre elfogadva: 2019. 03. 18.

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.