


Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią — obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie

Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome — clinical presentation, diagnosis and treatment

Magdalena Żychowska 

Zakład i Klinika Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

STRESZCZENIE

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią (HUVS, *hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome*) należy do grupy układowych zapaleń drobnych naczyń i charakteryzuje się obecnością przewlekłych zmian skórnych przypominających bąble pokrzywkowe i utrzymujących się powyżej 24 godzin, obniżeniem składowych dopełniacza oraz częstym współwystępowaniem objawów narządowych. W przebiegu zespołu może dochodzić do zajęcia płuc, nerek, stawów, przewodu pokarmowego, narządu wzroku i centralnego układu nerwowego. Rozpoznanie HUVS stawiane jest na podstawie kryteriów diagnostycznych — spełnienia obu kryteriów większych (występowanie przewlekłych zmian pokrzywkowych wraz z hipokomplementemią) oraz co najmniej dwóch kryteriów mniejszych. Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią może być związane z innymi schorzeniami układowymi. Rozpoznanie zespołu może poprzedzać również wystąpienie pełnoobjawowego tocznia rumieniowatego układowego (SLE, *systemic lupus erythematosus*), zarówno w populacji dziecięcej, jak i u dorosłych. Ze względu na rzadkość schorzenia, w literaturze brakuje randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność poszczególnych opcji terapeutycznych, a zalecenia odnośnie do postępowania w HUVS oparte są na opisach przypadków. Najczęściej stosowane są glikokortykosteroidy (GKS) w monoterapii lub w połączeniu z cyklosporyną A, metotretksatem, azatiopryną, cyklofosfamidem lub mykofenolanem mofetilu. W pracy omówiono obraz kliniczny, rekomendowaną diagnostykę oraz opcje terapeutyczne HUVS.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 4–7

Słowa kluczowe: pokrzywkowe zapalenie naczyń, zapalenie małych naczyń, HUVS, hipokomplementemia, anti-C1q

ABSTRACT

Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome (HUVS) belongs to the group of systemic small-vessel vasculitis and is characterized by persistent urticarial lesions lasting more than 24 hours, hypocomplementemia and frequent coexistence of organ involvement. Lungs, kidneys, joints, gastrointestinal tract, eyes and central nervous system may be involved in the course of the condition. The diagnosis of HUVS is based on the diagnostic criteria – fulfilment of both major criteria (the presence of chronic urticarial lesions with hypocomplementemia) and at least two minor criteria. HUVS may be associated with other systemic conditions. The diagnosis of the syndrome may also precede the development of systemic lupus erythematosus (SLE) in both the paediatric and adult populations. Due to the rarity of the disease, no randomized clinical trials are assessing the effectiveness of individual therapeutic options, and recommendations for the management of HUVS are based on case reports. Glucocorticosteroids (GCSs) are most commonly used as monotherapy or in combination with cyclosporine A, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide or mycophenolate mofetil. In the paper, the clinical picture, recommended diagnostics and therapeutic options for HUVS are discussed.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 4–7

Key words: urticarial vasculitis, small-vessel vasculitis, HUVS, hypocomplementemia, anti-C1q

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Żychowska, Zakład i Klinika Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego
ul. Szopena 2, 35-055 Rzeszów, e-mail: magda.zychowska@gmail.com

WSTĘP

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią (HUVS, *hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome*), opisane po raz pierwszy w 1973 roku, należy do grupy układowych zapaleń drobnych naczyń i charakteryzuje się występowaniem zmian skórnych przypominających bąble pokrzywkowe, które utrzymują się powyżej 24 godzin [1]. Schorzenie określane jest również zapaleniem naczyń związanym z anty-C1q lub zespołem McDuffie. Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią jest rzadką postacią pokrzywkowego zapalenia naczyń o potencjalnie ciężkim przebiegu [2, 3]. Dokładna częstość występowania zespołu nie jest znana. W dotychczas przeprowadzonych analizach wskazuje się jednak, że schorzenie dwa razy częściej rozwija się u kobiet niż mężczyzn, a szczyt występowania przypada na 5. dekadę życia. Szacuje się, że HUVS dotyczy około 18% przypadków pokrzywkowego zapalenia naczyń rozpoznanych na podstawie badania histologicznego. Etiopatogeneza HUVS nie została w pełni scharakteryzowana. Klasycznie w przebiegu schorzenia stwierdza się obecność przeciwciał anty-C1q. Podejrzewa się, że kompleksy immunologiczne, w których skład wchodzi przeciwciała anty-C1q, aktywują dopełniacz, powodując tym samym degranulację komórek tucznych i uwolnienie mediatorów zwiększających przepuszczalność naczyń [2].

OBRAZ KLINICZNY

Zmiany skórne obserwowane w przebiegu HUVS przypominają klasyczne bąble pokrzywkowe, jednak — jak w innych przypadkach pokrzywkowego zapalenia naczyń — utrzymują się powyżej 24 godzin i wykazują tendencję do ustępowania z pozostawieniem przebarwień (ryc. 1). Pacjenci z HUVS skarżą się również na dolegliwości ze strony innych narządów i układów. Do najczęstszych należą przemijające dolegliwości bólowe i zapalenie stawów, występujące w około 70% przypadków. Rzadko w przebiegu choroby dochodzi do rozwoju trwałych zmian stawowych. Dolegliwości bólowe dotyczą głównie stawów kończyn — kolanowych, skokowych, łokciowych i nadgarstkowych. Zajęcie nerek stwierdzone jest u około 50% chorych, a cięższy przebieg obserwowano głównie w populacji pediatrycznej. W obrazie histologicznym stwierdza się najczęściej obraz błoniastego lub błoniasto-rozplemowego zapalenia kłębuszków nerkowych. Rzadziej (30%) pacjenci z HUVS skarżą się na dolegliwości żołądkowo-jelitowe. W przebiegu choroby mogą wystąpić bóle brzucha, nudności/wymioty, biegunka. Opisano również przypadki rozwoju wodobrzusza lub hepato(spleno)megalii.

Stosunkowo rzadko u pacjentów z HUVS dochodzi do zajęcia narządu wzroku manifestującego się zapaleniem spojówek, zapaleniem nadtwardówki lub zapaleniem naczyńówki. W przebiegu HUVS może również dochodzić do zajęcia układu sercowo-naczyniowego, co prowadzi do rozwoju



Rycina 1. Zmiany skórne przypominające bąble pokrzywkowe u pacjenta z pokrzywkowym zapaleniem naczyń z hipokomplementemią (HUVS, *hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome*)

zapalenia osierdzia lub choroby zastawkowej. Zajęcie układu nerwowego może manifestować się porażeniem nerwów czaszkowych lub obwodowych, rozwojem aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub wystąpieniem objawów guza rzekomego mózgu [2, 3].

Jednym z najgroźniejszych powikłań choroby i najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów z HUVS jest zajęcie płuc. Podejrzewa się, że przyczyną uszkodzenia płuc jest reakcja krzyżowa pomiędzy przeciwciałami skierowanymi przeciwko C1q a surfaktantem [4]. Do najczęstszych manifestacji zajęcia układu oddechowego należą: duszność, kaszel, krwioplucie, obecność płynu wysiękowego w jamie opłucnowej lub rozwój obturacyjnej choroby płuc.

HUVS U DZIECI I DOROSŁYCH

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią może występować w populacji pediatrycznej. Na podstawie retrospektywnej analizy przeprowadzonej w Omanie na grupie 54 dzieci z HUVS stwierdzono nieznaczną przewagę zachorowań wśród chłopców (56%), a mediana wieku, w którym rozpoznano chorobę, wynosiła 4 lata [5]. U 17 z 54 (31,5%) dzieci stwierdzono obecność mutacji w genie *DNASE1L3*, kodującym deoksyrybonukleazę gamma. Mutacje w tym samym genie odpowiadają również za rodzinną monogenową postać tocznia rumieniowatego układowego (SLE, *systemic lupus erythematosus*) o początku w dzieciństwie i charakteryzującym się występowaniem przeciwciał anty-dsDNA [6]. Mutacja *DNASE1L3* prowadzi do nagromadzenia mikrocząsteczek pochodzących z apoptotycznych komórek, które z kolei stają się celem autoprzeciwciał [7]. W analizowanej grupie dzieci najczęściej oprócz objawów skórnych współwystępowało zajęcie nerek (81%), zapalenie stawów (56%) i objawy żołądkowo-jelitowe (50%). U 22% dzieci w momencie rozpoznania HUVS współwystępowało SLE, a u pozostałych doszło do rozwoju SLE w ciągu 24-miesięcznego okresu obserwacji. Autorzy stwierdzili rów-

niez częstsze występowanie dolegliwości bólowych brzucha, zapalenia stawów oraz zajęcia płuc u dzieci z mutacją *DNASE1L3*. Do zajęcia płuc, manifestującego się głównie krwotokami płucnymi, dochodziło u 13% dzieci z HUVS, w tym u 24% dzieci z obecną mutacją *DNASE1L3*.

Największa do tej pory analiza pacjentów z HUVS ($n = 57$) została przeprowadzona w populacji francuskiej i obejmowała nastolatków i dorosłych (przedział wiekowy 15–83 lata) [8]. W populacji dorosłych częściej chorowały kobiety. Rzadziej dochodziło do zajęcia płuc, a zajęcie nerek miało również łagodniejszy przebieg niż w opisanej powyżej populacji dziecięcej. W przypadku zajęcia układu oddechowego najczęściej dochodziło do rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zwłaszcza u palaczy [8]. W przypadku dorosłych pacjentów jedynie u 54% chorych w trakcie obserwacji dochodziło do rozwoju SLE [9].

HUVS A INNE SCHORZENIA UKŁADOWE

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią może być związane z innymi schorzeniami układowymi, między innymi SLE, reumatoidalnym zapaleniem stawów, zespołem Sjögrena, a także wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C [10].

Jednoznaczne rozróżnienie HUVS i SLE może stanowić duże wyzwanie diagnostyczne. U ponad połowy chorych z HUVS można wykryć obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *antinuclear antibodies*). Ponadto w obu jednostkach chorobowych może występować to samo podłoże genetyczne (mutacja *DNASE1L3*) oraz może dochodzić do wystąpienia objawów ze strony tych samych narządów i układów. Jak wynika z dotychczas przeprowadzonych retrospektywnych analiz, rozpoznanie HUVS może poprzedzać wystąpienie pełnoobjawowego tocznia układowego zarówno w populacji dziecięcej, jak i u dorosłych [5, 8]. Uważa się, że około 54% chorych z HUVS spełni w okresie obserwacji kryteria rozpoznania SLE. Z kolei u 7–8% pacjentów z SLE może rozwinąć się HUVS [11].

DIAGNOSTYKA

Kryteria diagnostyczne HUVS zostały zaproponowane przez Schwartza i wsp. w 1982 roku (tab. 1) [3]. Wyróżniono

2 kryteria większe oraz 6 kryteriów mniejszych schorzenia. Do postawienia rozpoznania konieczne jest spełnienie obu kryteriów większych i co najmniej 2 mniejszych. Postawienie rozpoznania HUVS powinno być również poprzedzone wykluczeniem obecności przeciwciał anty-dsDNA (w wysokim mianie), krioglobulin, obniżonej aktywności inhibitora C1 esterazy oraz wrodzonych zaburzeń składowych dopełniacza.

Obniżenie składowych dopełniacza jest niezbędne do postawienia rozpoznania HUVS, dlatego też badanie to powinno być wykonane u każdego chorego z podejrzeniem zespołu. U pacjentów stwierdza się niską aktywność C1q oraz prawie we wszystkich przypadkach — obniżenie C3 i C4. Uważa się, że obniżenie składowych dopełniacza koreluje z ciężkością zespołu. Obniżenie stężenia C1q uznawane jest za najczulszy marker choroby [12]. Przeciwciała anty-C1q, pomimo że są wykrywane w HUVS, nie są patognomoniczne dla tej jednostki chorobowej. Mogą być również nieobecne w około 50% przypadków [12]. U części pacjentów można stwierdzić natomiast obecność przeciwciał ANA oraz przyspieszony odczyn Biernackiego (OB).

W obrazie histologicznym HUVS, podobnie jak w innych postaciach pokrzywkowego zapalenia naczyń, obserwuje się cechy leukocytoklastycznego zapalenia naczyń. Można również stwierdzić obecność kompleksów immunologicznych i składowych dopełniacza w ścianach naczyń [2].

W przypadku podejrzenia zajęcia poszczególnych narządów lub układów, zaleca się wykonanie poszerzonej diagnostyki: rentgenu klatki piersiowej, ultrasonografii brzucha, echokardiografii serca, badania ogólnego moczu, oceny dobowego białkomoczu, badań czynnościowych płuc. W przypadku wystąpienia cech ostrej lub postępującej niewydolności nerek lub białkomoczu powyżej 1 g/dobę, należy rozważyć wykonanie biopsji nerki.

LECZENIE

W literaturze brakuje randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność poszczególnych opcji terapeutycznych, a zalecenia odnośnie do postępowania w HUVS oparte są na opisach przypadków. Najczęściej stosowane są glikokortykosteroidy (GKS) w monoterapii lub

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne HUVS według Schwartza i wsp. (1982 r.) [3]

Kryteria diagnostyczne	
Kryteria większe	Kryteria mniejsze
1. Pokrzywkowe zmiany skórne o przewlekłym przebiegu (> 6 miesięcy)	1. Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń potwierdzone badaniem histopatologicznym
2. Hipokomplementemia	2. Dolegliwości bólowe stawów/zapalenie stawów
	3. Zapalenie spojówek, nadtwardówki lub naczyńniówki
	4. Kłębuszkowe zapalenie nerek
	5. Dolegliwości bólowe brzucha
	6. Wykrycie przeciwciał anty-C1q i/lub obniżenie składowej C1q

w połączeniu z cyklosporyną A, metotreksatem, azatiopryną, cyklofosfamidem lub mykofenolanem mofetilu [8]. Wymienione leczenie modyfikuje przebieg choroby poprzez wpływ na tworzenie kompleksów immunologicznych. W cięższych postaciach HUVS, w celu szybkiego zmniejszenia ilości krążących kompleksów, można zastosować plazmaferezę. Metoda ta pozwala jednak na uzyskanie jedynie przejściowej poprawy, gdyż nie powoduje zahamowania produkcji przeciwciał anty-C1q. Opisywano również poprawę po zastosowaniu w terapii dapsonu z GKS lub lekiem immunosupresyjnym. W przypadku HUVS współistniejącego z zespołem Sjögrena obserwowano skuteczność GKS w połączeniu z kolchicyną w dawce 1 mg/dobę. Kolchicina stosowana w monoterapii okazała się również skuteczną opcją w leczeniu podtrzymującym [13]. W literaturze anglojęzycznej dostępne są również opisy przypadków HUVS leczonych z powodzeniem rytuksymabem [14] lub omalizumabem [15, 16]. Należy jednak zaznaczyć, że dane odnośnie do skuteczności omalizumabu są sprzeczne, a dostępne są również opisy wskazujące na brak skuteczności leku w leczeniu HUVS [12]. Często w redukcji świądu stosowane są doustne leki przeciwhistaminowe, jednak ich rola w leczeniu schorzenia jest ograniczona [17].

WNIOSKI

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią jest rzadkim schorzeniem o nie do końca poznanej etiopatogenezie i potencjalnie ciężkim przebiegu. Rozpoznanie powinno być brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej u chorych z pokrzywkowymi zmianami skórными utrzymującymi się powyżej 24 godzin i współwystępującymi dolegliwościami ze strony innych układów, zwłaszcza dolegliwościami bólowymi stawów, objawami ze strony przewodu pokarmowego lub cechami zajęcia nerek lub płuc. Jednoznaczne odróżnienie HUVS od SLE może być trudne. Należy mieć na uwadze, że chorzy z rozpoznaniem HUVS mają wysokie prawdopodobieństwo rozwoju pełnoobjawowego tocznia układowego w kilkuletnim okresie obserwacji.

Konflikt interesów

Autorka pracy deklaruje, że nie zachodzi żaden konflikt interesów w związku z publikowaną pracą.

PIŚMIENICTWO

1. McDuffie FC, Sams WM, Maldonado JE, et al. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1973; 48(5): 340–348, indexed in Pubmed: [4267356](#).

2. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26(3 Pt 2): 441–448, doi: [10.1016/0190-9622\(92\)70069-r](#), indexed in Pubmed: [1564151](#).
3. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc.* 1982; 57(4): 231–238, indexed in Pubmed: [7040825](#).
4. Zeiss CR, Burch FX, Marder RJ, et al. A hypocomplementemic vasculitic urticarial syndrome. Report of four new cases and definition of the disease. *Am J Med.* 1980; 68(6): 867–875, doi: [10.1016/0002-9343\(80\)90216-8](#), indexed in Pubmed: [6770684](#).
5. Al Musalhi B, Al Kamzari A, Al Kindi F, et al. Clinical Spectrum of Childhood-Onset Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis in Oman: A Retrospective Multicenter Study. *J Am Acad Dermatol.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jaad.2020.12.031](#), indexed in Pubmed: [33352266](#).
6. Chan RWY, Serpas L, Ni M, et al. Plasma DNA Profile Associated with DNASE1L3 Gene Mutations: Clinical Observations, Relationships to Nuclease Substrate Preference, and In Vivo Correction. *Am J Hum Genet.* 2020; 107(5): 882–894, doi: [10.1016/j.ajhg.2020.09.006](#), indexed in Pubmed: [33022220](#).
7. Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, et al. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2011; 43(12): 1186–1188, doi: [10.1038/ng.975](#), indexed in Pubmed: [22019780](#).
8. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, et al. French Vasculitis Study Group. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(2): 527–534, doi: [10.1002/art.38956](#), indexed in Pubmed: [25385679](#).
9. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, et al. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38(6 Pt 1): 899–905, indexed in Pubmed: [9631995](#).
10. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore).* 1995; 74(1): 24–41, doi: [10.1097/00005792-199501000-00003](#), indexed in Pubmed: [7837968](#).
11. Grotz W, Baba HA, Becker JU, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106(46): 756–763, doi: [10.3238/arztebl.2009.0756](#), indexed in Pubmed: [20019864](#).
12. Aurich S, Simon JC, Treudler R. Omalizumab does not improve skin lesions in a patient with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(9): e395–e397, doi: [10.1111/jdv.14202](#), indexed in Pubmed: [28273376](#).
13. Fujii M, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A. Case of hypocomplementemic urticarial vasculitis with Sjögren's syndrome successfully treated with oral corticosteroid and colchicine. *J Dermatol.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/1346-8138.15712](#), indexed in Pubmed: [33264439](#).
14. Alharbi S, Sanchez-Guerrero J. Successful Treatment of Urticarial Vasculitis in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus With Rituximab. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2020; 13: 1179544120967374, doi: [10.1177/1179544120967374](#), indexed in Pubmed: [33192108](#).
15. Navarro-Navarro I, Jiménez-Gallo D, Villegas-Romero I, et al. Use of omalizumab in the treatment of hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Dermatol Ther.* 2020; 33(2): e13237, doi: [10.1111/dth.13237](#), indexed in Pubmed: [32012397](#).
16. Pérez Codesido S, Rosado Ingelmo A, Gómez de la Fuente E, et al. Successful Treatment of Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis With Omalizumab: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020; 30(3): 211–212, doi: [10.18176/jiaci.0486](#), indexed in Pubmed: [32571766](#).
17. Nishijima C, Hatta N, Inaoki M, et al. Urticarial vasculitis in systemic lupus erythematosus: fair response to prednisolone/dapsone and persistent hypocomplementemia. *Eur J Dermatol.* 1999; 9(1): 54–56, indexed in Pubmed: [9920991](#).