

# Bőrre lokalizálódó vasculitisek

Ph.D. értekezés tézisei

NAGY GÉZA RÓBERT M.D.

Témavezető: Bata-Csörgő Zsuzsanna M.D., Ph.D., D.Sc.



Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

Általános Orvostudományi Kar

Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2020.

## KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

### Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

- I. **Nagy GR**, Kemény L, Bata-Csörgő Zs. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: a biomarker for predicting systemic involvement in adult IgA vasculitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(6): 1033-1037. IF: 4.287
- II. **Nagy GR**, Veres K, Belső N, Németh IB, Varga E, Korom I, Kemény L, Bata-Csörgő Zs. Focal vascular occlusion: a link between livedoid vasculopathy and cutaneous polyarteritis nodosa? *Kézirat véleményezés alatt áll a J Am Acad Dermatol Int folyóiratnál.*
- III. **Nagy GR**, Kovács L, Németh IB, Varga E, Kemény L, Bata-Csörgő Zs. Anti-Interleukin-6 receptor therapy-induced cutaneous symptoms resembling purpura fulminans in a patient with seropositive rheumatoid arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 doi: 10.1111/jdv.16442 [Nyomdában]

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impact faktora: 4.287

### Egyéb közlemények:

- IV. Tóth EJ, **Nagy GR**, Homa M, Ábrók M, Kiss IÉ, Nagy G, Bata-Csörgő Zs, Kemény L, Urbán E, Vágvölgyi C, Papp T. Recurrent *Scedosporium apiospermum* mycetoma successfully treated by surgical excision and terbinafine treatment: a case report and review of the literature. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017; 16(1): 31. IF: 3.155
- V. Belső N, **Nagy GR**, Korom I, Varga E, Németh I, Szolnoky Gy, Kemény L, Bata Zs. A bőrtünetek jelentősége az EGPA (eosinophil granulomatosis polyangiitissel) diagnosztikájában [The significance of cutaneous manifestations in EGPA (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)]. *Hungarian Journal of Dermatology and Venerology.* 2019; 95(2): 48-52.

Egyéb közlemények összesített impact faktora: 3.155

## **1. BEVEZETÉS**

### **1.1. A cutan vasculitis és annak klasszifikációja**

A vasculitis az erek falának gyulladása, mely bármely szervrendszert érinthet. Az erek mérete szerint a vasculitis a kis, közép és nagy ereket érintheti az artériás és/vagy vénás rendszeren belül. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy egyes vasculitisek egyidejűleg több típusú és méretű erek érintettségével is járhatnak, heterogén klinikai mintázatot adva, így tovább nehezítve a pontos diagnózis felállításának folyamatát. A vasculitisek felosztásáról és nevezéktanáról a legelső Chapel Hill-i konszenzus konferencia (CHCC: Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides) 1994-ben nyilatkozott. Azóta számtalan új kutatással bővült ismeretünk az egyes vasculitisek patofiziológiájával kapcsolatban melyet a 2012-es CHCC nyilatkozata is reflektál, ebben a cutan-limitált és a cutan-dominanciával járó vasculitisek külön kerültek tárgyalásra. Mindemellett a CHCC munkacsoport a bőr elnevezés alatt egyben a subcutan réteget (ezáltal a közepes nagyságú ereket is) és a nyálkahártya érintettséget is érti, ezáltal tovább bővítve a betegség spektrumát.

A bőr vasculitis (cutan vasculitis) három fő csoportba sorolható: 1) cutan komponenssel járó szisztémás vasculitis (pl.: szisztémás IgA vasculitis bőrtünetei); 2) cutan-limitált formája egy szisztémás vasculitisnek (pl.: cutan-limitált IgA vasculitis); és 3) egy-szervrendszeri érintettséggel járó vasculitis (pl.: cutan polyarteritis nodosa). Míg a legutolsó nem alakul át egy szisztémás érintettséggel járó formába, addig az első kettőnél ez a lehetőség fennáll. Kiemelendő azonban, hogy a szisztémás gyulladással kapcsolatos nonspecifikus tünettan, például a gyulladással járó értékek megemelkedése, leukocytosis vagy arthralgia nem jelentik a szisztémás érintettség fennállását. Ezáltal fontos a klinikailag detektálható nem-cutan érintettség kizárása azért, hogy eldönthessük a betegnek egy cutan-limitált vasculitise vagy egy egy-szervrendszeri érintettséggel járó cutan vasculitise van.

A cutan vasculitiseket a superficialis és dermális kiserek (beleértve az arteriolákat, kapillárisokat és posztkapilláris venulákat), a dermisz mélyebb rétegeiben és/vagy subcutan zsírszövetben elhelyezkedő közepes erek (artériák és vénák) gyulladásai jellemzik. A gyulladás lokalizációja így egyben a szövettani képet és a klinikai megnyilvánulást is meghatározza az adott vasculitis esetében. Egyéb klinikai jellemzők, mint például a szisztémás érintettség hiánya vagy jelenléte, a direkt immunfluoreszcencia

során látott immunglobulin depozíció minősége és az antineutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA) jelenléte további kritériumokat adnak a besorolás szempontjából.

Míg több kategorizálás is lehetséges, a két fő patofiziológiai variáns az ANCA-asszociált és az immun komplex-mediálta vasculitisek. Mivel az ANCA-asszociált vasculitisek igen nagy klinikai heterogenitást mutatnak, tovább csoportosíthatóak az epidemiológiai, patológiai és klinikai manifesztációik alapján az immunszerológiai jellemzőik, mint például az anti-proteináz 3 vagy az anti-myeloperoxidáz antitestek mellett.

Az immun komplex vasculitisek -ahogy a nevük is sugallja- immun komplex által mediáltak, amely antigén jelenlétében alakul ki, majd precipitálódik az antigén túlsúlya esetén. Az immun komplex depozíció elsősorban a dermális posztkapilláris venulákban történik, ahol a komplement kaskád aktivációján keresztül alakul ki a gyulladás, a masztocyták degranulációjával és a neutrofilek kemotaxisával kísérve, így adva a leukocytoklasztikus vasculitis karakterisztikus szövettani képét. A megfelelő biopsziás mintavétel elengedhetetlen a pontos diagnózis felállításához, mely esetében egy 24-48 órán belül kialakult friss laesió tekintendő ideálisnak. Az esetek többségében a punch biopszia is elegendő, azonban a mélyebben elhelyezkedő, közepes erek érintettségére utaló klinikai kép, mint például a nekrosis vagy ulceráció esetében az excisionális biopszia végzése javasolt. A cutan biopszia direkt immunfluoreszcens festése során C3, IgA, IgG és/vagy IgM granuláris depozíciója látható az erek falaiban. Legnagyobb eséllyel akkor látható immunglobulin depozíció, ha 48 óránál frissebb tünetből történt a mintavétel. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a vasculitis klinikai lefolyása nagyban befolyásolja a direkt immunfluoreszcencia kvalitatív jellemzőit, ezért annak negatív eredményével is járhat. Így fontos, hogy friss tünetből történjen a biopsziás mintavétel. Az immunkomplexek kimutatásának jelentőségét példázza a 2012-es CHCC, mely alkalmával a „Henoch-Schönlein purpura” elnevezést „IgA vasculitis”-re váltották, tekintettel az irodalomban is széles körben leírt egyedi patofiziológiai tulajdonságot adó IgA depozíció jelentőségére, ezáltal elkülönítve az egyéb immun komplex-mediálta kísér vasculitisektől.

## **1.2. Immunglobulin A vasculitis és annak szisztematizációja**

Az immunglobulin A vasculitis (IgAV), korábbi nevén Henoch-Schönlein purpura, egy immun komplex-mediálta kis ereket érintő leukocytoklasztikus cutan vasculitis, palpábilis purpurák jellemzik, esetlegesen arthralgia vagy arthritis, gasztrointesztinális (GI)

és vese érintettség kíséretében (az IgAV „klasszikus hármasa”). Habár a pontos etiológiája nem ismert, úgy vélik az IgA rendszernek kulcsfontosságú szerepe lehet, melyet a korábbi vizsgálatokban ezen betegeknél leírt emelkedett IgA1 szérumszint is támogat. Ennek hátterében az IgA1 túltermelése, csökkent eliminációja és aberrált glikozilációja áll. Az esetek többségében a tünetek benignus lefolyást mutatnak, melyek spontán is szanálódhatnak, terápiás beavatkozás nélkül. Ugyanakkor, egyes esetekben, súlyos belszervi érintettség is kialakulhat, életet veszélyeztető komplikációkkal, ezáltal agresszív terápiás intervenciót indikálva. A GI érintettség megelőzheti a purpurák megjelenését, görcsös hasi fájdalom és/vagy GI vérzés formájában. Ezen tünetek a belek ischaemiájának és oedemájának tudhatóak be, melyek infarktushoz vagy perforációhoz progressívalhatnak. Veseérintettség a betegek 40-50%-ában alakul ki, mikroszkópos hematuria formájában, melyet proteinuria is kísérhet. Kiemelendő, hogy a nephritis a bőrtünetek megjelenéséhez képest elhúzódóan is kialakulhat és akár 3-6 hónap múlva is detektálható. Lényeges ugyanakkor a nephritissel járó IgAV megkülönböztetése az IgA nephropathiától, ami hasonló klinikai tünetekkel jár. Mindkét betegséget hematuria, proteinuria és mesangiális immunkomplex-depozíció karakterizálja. A fő megkülönböztető jellemző, hogy míg az IgA nephropathia specifikusan a vese betegsége, addig a nephritissel járó IgAV szisztémás betegség. Habár az IgAV elsősorban gyermekkori betegséggént tartott számon, 3-26.7/100.000 éves incidenciával, nem olyan ritka felnőttek körében sem, mint ahogy azt korábban vélték. Annak ellenére, hogy ugyanazon betegségnek gondoljuk, a klinikai tünetek és a kórlefordulás nagyban különbözik ezen két korcsoport között. Korábbi közlések alapján a felnőtt betegek esetében sokkal gyakrabban fordulnak elő belszervi érintettségek, melyekhez magasabb kockázatú GI vérzés és súlyos akut vagy krónikus veseelégtelenség is társulhat. Ezen megfigyelés a prognosztikai markerek szükségességét emeli ki, melyek segíthetnek azon betegek felismerésében, akiknél kedvezőtlen klinikai lefordulás várható, magasabb kockázatú belszervi manifesztációkkal. Míg a gyermekpopuláció kapcsán több vizsgálat is készült potenciális prognosztikai markerek meghatározására, az irodalom limitált adattal rendelkezik a felnőtt IgAV betegek esetében.

A neutrofil-limfocita arány (NLR: neutrofil-to-lymphocyte ratio) egy költségkímélő, könnyen hozzáférhető labormarker a szisztémás gyulladás kvantifikálására. Az irodalomban több betegség kapcsán demonstrálták prognosztikai képességét a klinikai kimenetel tekintetében, mint például különböző belszervi malignitásoknál, kardiovaszkuláris betegségeknél és májcirrózishoz. Mivel az NLR az

immunválasz két útvonalából adódó információt tartalmaz, jobb prediktív képességgel rendelkezhet a hétköznapiokban használt egyéb gyulladásos paraméterekkel szemben. Az NLR az előbbi betegségek esetében mutatott erős prognosztikai képessége ellenére, nincs irodalmi adat a hatásosságáról szövettanilag igazolt felnőtt IgAV betegek körében.

### **1.3. Cutan vasculitis és vasculopathia**

A „cutan-limitált” és a „cutan-komponenssel járó szisztémás vasculitisek” megkülönböztetése mellett egy másik kérdés is felmerül. A klinikai gyakorlatban jelentős nehézséget okoz a vasculitis és a vasculopathia megkülönböztetése, gyakran felvetve annak kérdését, hogy a trombózis másodlagosan alakult ki az érfal gyulladása miatt vagy vice versa. Habár jelen tudásunk szerint a szövettani kép alapján történő csoportosítás a mérvadó, a kórlefolysis evolúciója miatt nem biztos, hogy a hisztopathológia az egész dinamikus patomechanizmust képes reprezentálni, mely egyben az irodalomban olvasható ellentmondásokat is magyarázhatja. Mérlegelendő az az elképzelés, miszerint ezen dinamikus patomechanizmusoknak köszönhetően, mind a vasculitis mind a vasculopathia egyidőben jelen lehet és hogy a szövettani sztratifikáció nem elegendő a teljes folyamat jellemzésére. Ebből adódóan, a trombózis és az inflammáció elkülönítése helyett talán azok együttes jelenlétét vélhetjük egy tágabb folyamat részeként, mely magába foglalja mind a vasculitist mind a vasculopathiát. Ezen differenciál diagnosztikai nehézség különösen szembeűnő a livedoid vasculopathia (LV) és a cutan polyarteritis nodosa (CPAN) esetekben, melyeknél a szövettani lelet alapján határozzuk meg a betegséget.

Az LV egy ritka bőrbetegség, amit fokális érokklúziók jellemeznek, a dermális venulák inflammáció nélküli trombózisa formájában, mely eredménye az ulceráció és a Milian-féle atrophie blanche. Az „atrophie blanche” régebb óta használt, leíró elnevezés az alsó végtagokon kialakult fehéres elszíneződésű fibrózissal járó hegesedésekre (melyet a krónikus gyulladás és mikrovascularis okklúziók okoznak), egyben diagnosztikai elnevezés is az LV esetekben. Megemlítendő, hogy az LV-t legelőször vasculitisnek vélték, ugyanakkor jelenleg a fő patomechanizmusát érokklúzív folyamatnak tartják, melyért elsősorban intraluminális trombózis felel. Ezt a koncepciót számtalan irodalmi adat támogatja, melyek során a fibrinolitikus terápiák, thrombocytá aggregáció gátlók és antikoagulánsok jó terápiás hatékonyságáról számolnak be. Több publikációban azonban a szerzők azon véleményen vannak, hogy az LV inkább egy protrombotikus folyamat cutan manifesztációja, semmint egy külön kórkép. Ebből adódóan az LV széles körben több

betegséggel is asszociálttá vált, amelyek a Virchow-triász zavarával járnak. A heterogén etiológia miatt így az LV differenciál diagnosztikai spektruma is kiszélesedett, előtérbe helyezve a szövettani vizsgálat fontosságát. Az LV hisztopatológiai képét a superficiális és/vagy dermális erek okklúziója jellemzi, fibrin depozícióval, intravascularis trombólissal, szegmentális hyalinizációval és endothel proliferációval, vasculitisre utaló kép hiányában. Kiemelendő ugyanakkor a mélyebb biopsziás mintavétel szükségessége, mert vannak esetek, amelyek LV-re jellemző klinikai és szövettani képpel rendelkeznek, ugyanakkor ezek az eltérések valójában a CPAN manifesztációiból adódnak.

A CPAN egy cutan-limitált nekrotizáló vasculitis, mely a kis- és középnagy artériák érintettségével jár, a korábban említett „atrophie blanche” tünetet okozva. A klasszifikációja a polyarteritis nodosának (PAN) és egyéb vasculitiseknek nagyban változott, ahogy bővültek az etiopatológiai ismereteink, újabb terápiás lehetőségeket is biztosítva. A nekrotizáló vasculitis leírás így már több betegség esetében is jellemző, mint például a klasszikus PAN, mikroszkópikus polyangiitis (MPA), granulomatosis polyangiitissel (korábbi nevén Wegener granulomatosis) és eosinophil granulomatosis polyangiitissel (korábbi nevén Churg-Strauss syndroma).

Habár a CPAN a bőrt involválja, extra-cutan manifesztációi is jelentkezhetnek, mint például a láz, levertség, arthralgia és neuropathia. A szisztémás PAN sokszor először CPAN-ra jellemző bőrtünetekkel jelentkezik, azonban a szisztematizáció irányába végzett részletes kivizsgálások során többszervi érintettség már ekkor igazolódik, elsősorban a vesék, szív, GI traktus és máj esetében, így fontos a kettő megkülönböztetése. A CPAN etiopatológiája tisztázatlan, de immun komplex-mediálta kórképnek vélik, mely során a direkt immunfluoreszcens vizsgálat C3 és IgM depozíciót mutat. Korábbi vizsgálatok leírták a phosphatidylserine-prothrombin komplex ellenes IgM antitestek jelenlétét ezen betegek körében, mely a komplement kaskád aktivációját okozhatja. Ebből kifolyólag, a protrombotikus folyamatok jelenléte is mérlegelendő CPAN esetében, különös tekintettel a warfarinra adott jó terápiás válaszról beszámoló irodalmi adatokra. Jelenleg azonban a trombotikus és inflammációs folyamatok elkülönítése továbbra sem egyszerű az LV és CPAN eseteiben.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

A cutan-limitált és a cutan-komponenssel járó szisztémás vasculitis közötti különbségtétel, a szisztematizációra utaló tünetek megjelenése előtt, szignifikáns terápiás előnyt jelent, csökkentve a potenciális komplikációkat és a mortalitást. Munkánk során erre utaló indikátorokat kerestünk felnőtt IgAV betegek körében. Az IgAV egy kísér leukocytoklasztikus cutan vasculitis, melyet gyakran vese és GI manifesztáció is kísér. Míg a gyermekpopuláció kapcsán a szisztematizáció irányában több vizsgálat is készült, az irodalom limitált adattal rendelkezik a felnőtt betegek esetében. Az NLR több betegségben is használt, szisztémás gyulladás kvantifikálására szolgáló biomarker.

- I. Célul tűztük ki az NLR prediktív és diagnosztikai képességének tanulmányozását a szisztematizáció jelenléte és súlyossága meghatározásában felnőtt IgAV betegeknél, ezáltal elkülönítve a cutan-limitált IgAV-t a cutan-komponenssel járó szisztémás IgAV-től. (I. Vizsgálat)

Noha a bőrbíopszia továbbra is nélkülözhetetlen eszköz a vasculitis és a vasculopathia szétválasztásának diagnosztikai folyamatában, a klinikai tapasztalatok ellentmondásokra hagynak okot, egyértelmű etiopatológiai válasz nélkül. Az LV és a CPAN ritka bőrbetegségek, melyek etiológiája jelenleg ismeretlen. A trombózis és a gyulladás folyamata a kórképekben nem egyértelmű, változó tapasztalatokról olvashatunk az antikoaguláns és gyulladáscsökkentő kezelések hatékonyságával kapcsolatban.

- II. Célunk volt, hogy felmérjük a trombózis hajlam jelenlétét CPAN-ban szenvedő felnőtt betegekben, azt feltételezve, hogy az LV és a CPAN a fokális vasculáris elzáródás klinikai evolúciójának alkotóelemeit képezik (II. Vizsgálat)



### 3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

#### 3.1. Betegek

**I. Vizsgálat.** A vizsgálat keretében a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 2004 január és 2016 január között IgAV-vel diagnosztizált betegek retrospektív analízise történt. Az alábbi szempontok teljesülése alkotta az IgAV diagnózisát: palpábilis purpura jelenléte, bőrbioptziás minta szövettani vizsgálatán mutatkozó leukocytoclasticus vasculitis fennállása és IgA depozíció a direkt immunfluoreszcens vizsgálat során.

Azon betegek, akiknél immunológiai kórkép, belszervi malignitás, hematológiai betegség, cryoglobulinemia vagy egyéb vese vagy GI érintettséggel járó társbetegség állt fenn, a vizsgálatból kivonásra kerültek. Továbbá azon esetek, ahol hematochezia, melena vagy hematemesis fordult elő két nappal a kezdeti vérvételt megelőzően vagy követően, ugyancsak kizárásra kerültek, az akut hemorrhagia által okozott reaktív neutrofilia lehetőségére való tekintettel.

**III. Vizsgálat.** Nyolc CPAN-al diagnosztizált beteg retrospektív vizsgálatát végeztük, akik a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján álltak gondozás alatt 2010 és 2018 között. A CPAN diagnózisát a dermális és subcutan rétegek kis- és középnagy artériáit érintő nekrotizáló vasculitis szövettani képe képezte, a CPAN-nal kompatibilis klinikai manifesztációkkal, szisztematizációra utaló eltérés nélkül. A begyűjtött adatainkat az irodalomban található LV-re jellemző klinikai, szövettani és protrombotikus laborparaméterekkel hasonlítottuk össze, annak meghatározása érdekében, hogy a protrombotikus folyamatok közös etiopatológiai alapját képezhetik-e a CPAN-nak és az LV-nek.

#### 3.2. Adatgyűjtés

**I. Vizsgálat.** A betegdokumentáció elemzése során a következőket regisztráltuk: nem, életkor, a tünetek időtartama a vérvétel előtt, klinikai tünetek, a laboratóriumi vizsgálatok eredményei és a kezdeti terápia. A laboratóriumi eredmények a C-reaktív proteint (CRP), vörösvértestszüllyedést (ESR: erythrocyte sedimentation rate), fehérvérsejtszámot (WBC: white blood cell count), neutrofil és limfocita számot, hematológiai paramétereket, vizelet és széklet vizsgálatát tartalmazták. Az NLR-t a kezdeti kvalitatív vérkép alapján számítottuk ki, a neutrofilek számát elosztva a limfociták

számával. Az ambuláns megjelenéseket áttekintésével néztük meg az esetleges későbbi vese- vagy GI-tüneteket, a kezdeti remissziót követően. A betegek utánkövetése a kiindulási vizittől a követés elvesztéséig vagy a beteg elhalálozásáig tartott.

**II. Vizsgálat.** A CPAN esetek betegdokumentációit áttekintve rögzítettük a beteg életkorát, nemét, a tünetek fennállásának időtartamát, klinikai manifesztációkat, kórtörténetet és az egyidejű gyógyszereket, a hisztopatológiai jellemzőket, kezdeti kezelési és laboratóriumi adatokat, amelyek tartalmazták az immunszerológia és a trombofilia panelt. A betegség bizonyos bőrtüneteinek jelenlétének vagy hiányának további felmérése érdekében felülvizsgáltuk az intézményünkön belül elérhető elektronikus foto dokumentációs adatbázisát, amely prospektív módon vonja be a betegeket.

### **3.3. A gasztrointesztinális és vese érintettség definiálása IgA vasculitisben**

A GI érintettség fennállását a hematochezia, melena vagy hematemesis jelenléte vagy a pozitív széklet hemoglobin teszt alkotta. A veseérintettséget hematuria (legalább 5 vörösvértest jelenléte a vizeletvizsgálat során; konkomittáns uroinfekció, urolithiasis vagy antikoaguláns terápia hiányában), proteinuria (több mint 150 mg ürített fehérje 24 órás vizeletgyűjtést követően) vagy a vesebiopsziás mintában mezangiális IgA depozíció jelenlétével definiáltuk.

## **4. EREDMÉNYEK**

### **4.1. A szisztematizációt előre jelző markerek felnőtt IgAV betegeknél (I. Vizsgálat)**

#### **4.1.1. A vizsgált populáció jellemzői**

Összesen 40 felnőtt IgA vasculitises beteg felelt meg a beválasztási kritériumoknak. A medián életkor 61 év volt (mintaterjedelem 19-82 év). A vizsgált populációt 23 (58%) nőbeteg és 17 (42%) férfibeteg alkotta. A vizsgált betegek felének voltak belszervi érintettségre utaló klinikai tüneteik, melyek közül 6 (15%) betegnél csak vese, 3 (7.5%) betegnél csak GI és 11 (27.5%) betegnél vese és GI manifesztációk alakultak ki. Valamennyi beteg a kezdeti laborvizsgálatot követően részesült terápiában, mely során kortikoszteroid monoterápia vagy kortikoszteroid és antibiotikum kombináció került beállításra. A betegség kórlefolása során a későbbiekben kialakuló vese és GI tünetek súlyossága alapján az előzetesen alkalmazott terápia a klinikus belátása szerint került revideálásra.

#### **4.1.2. Klinikai jellemzők**

Mivel az NLR a szervezetben, az adott időben jelen levő gyulladás nagyságát reprezentálja, a hétköznapiakban használt egyéb inflammációs markerekkel hasonlítottuk össze. A Spearman-féle rangkorrelációs próba során szignifikáns korreláció mutatkozott az NLR és a CRP ( $\rho=0.482$ ;  $p=0.002$ ), ESR ( $\rho=0.37$ ;  $p=0.019$ ) és a WBC ( $\rho=0.469$ ;  $p=0.002$ ) között, azonban a bőrtünetek fennállási időtartamával ( $\rho=-0.269$ ;  $p=0.094$ ) és a betegek életkorával ( $\rho=0.282$ ;  $p=0.078$ ) nem volt szignifikáns korreláció.

A betegek vese és GI manifesztációk szerinti csoportosítását követően az inflammációs markerek összehasonlítása történt, mely során nem mutatkozott szignifikáns különbség, függetlenül attól, hogy mely szervrendszeri érintettséggel járt a betegség, így a bevont betegek két csoportra kerültek szétválasztásra.

Míg az első csoport azon betegeket tartalmazta, akiknél belszervi érintettség nélkül, csak bőrtüneteik voltak, addig a második csoportba azon betegek kerültek, akiknél a bőrtünetek mellett kialakult IgAV-asszociálta vese és/vagy GI érintettség. A vizsgált inflammációs paraméterek tekintetében azonban a CRP ( $p=0.002$ ) és az NLR ( $p<0.001$ ) szignifikánsan magasabbak voltak a második csoportnál, míg az egyéb laborparaméterek, életkor nem és a tünetek fennállási ideje nem mutatott szignifikáns összefüggést a szisztémás érintettség tekintetében.

A második csoportból összesen hat (30%) beteg esetében fordult elő makroszkópos GI vérzés, míg nyolc betegnél (40%) csak széklet hemoglobin pozitivitás mutatkozott, klinikailag objektivizálható vérzés nélkül. A vese érintettség kapcsán gyakran fordult elő proteinuria a belszervi érintettséggel járó esetek között (n=15; 75%), azonban egyik betegnél sem alakult ki nephrosusra utaló klinikai eltérés. A renális érintettség két esetben progrediált végstádiumú vesebetegségbe, 11 és 14 nappal a kezdeti laborvizsgálatot követően.

#### **4.1.3. ROC analízis NLR és az egyéb inflammációs paraméterekre**

A szisztematizáció diagnosztizálásához való használhatóság és hatásosság vizsgálata során az inflammációs paraméterek összehasonlítása ROC analízissel történt. A görbe alatti terület (AUC: area under the curve) az NLR, CRP, ESR és WBC-t illetően 0.892 (95% CI: 0.785-1;  $p < 0.001$ ), 0.779 (95% CI: 0.635-0.922;  $p = 0.003$ ), 0.669 (95% CI: 0.498-0.839;  $p = 0.068$ ) és 0.637 (95% CI 0.462-0.813;  $p = 0.089$ ) voltak. A vizsgált laborparaméterek közül az NLR bírt a legnagyobb diagnosztikai képességgel, melyet a legmagasabb AUC érték is mutat. A belszervi érintettség prediktálásának optimális NLR határértéke 3.34 volt, mely 95% specificitással és 85% szenzitivitással rendelkezett.

#### **4.1.4. NLR és a betegség súlyossága**

A terápia előtti NLR és a szisztémás manifesztációk súlyossága közötti korreláció vizsgálására egy 7-es pontrendszert alkottunk, a betegség klinikai megnyilvánulásai és lefolyása alapján. A betegek egy-egy pontot kaptak az alábbi szempontoknak való megfelelésük szerint: hematuria, proteinuria, emelkedett vesefunkciós paraméterek, széklet hemoglobin pozitivitás, makroszkópos GI vérzés, intenzív ellátás vagy sebészeti beavatkozás vagy dialízis vagy vértranszfúzió szükségessége, valamint halál beállta. Az NLR szignifikánsan korrelált a kialakult IgAV-asszociálta belszervi manifesztációk súlyossági pontszámával ( $\rho = 0.51$ ;  $p = 0.022$ ).

### **4.2. A vasculopathia jelenlétének felmérése felnőtt CPAN-betegekben (II. Vizsgálat)**

#### **4.2.1. Klinikai jellemzők**

Összesen nyolc eset került vizsgálatra. Az 5 férfi és a 3 nő (M: F arány, 1,6) betegek medián életkora 46 év volt (tartomány, 24–68 év) a diagnózis felállításakor. A relapszussal járó tünetek fennállásának medián időtartama, a bőr biopsziás mintavétele előtt 36 hónap volt (tartomány, 2–240 hónap).

A klinikai manifesztációkat 4 (50%) esetben purpura, 7 (87.5%) esetben erythemás papulák vagy plakkok, 1 (12.5%) esetben subcutan csomó, 7 (87.5%) esetben livedo racemosa, 7 (87.5%) esetben cutan ulceráció és 7 (87.5%) esetben atrophie blanche alkották. Kivétel nélkül a bőrtünetek mindig az alsó végtagokra lokalizálódtak, figyelemre méltó predilekcióval a boka régióira. Valamennyi eset szűrve volt antinukleáris antitest, ANCA és komplement eltérésekre, melyek negatív eredményekkel zárultak.

#### **4.2.2.Szövettani jellemzők**

Minden esetben a subcutan réteget is tartalmazó mély bőrbíopsziákat nyertünk. Valamennyi mintában hyalinizált dermális erek, perivascularis neutrofil és limfocita beszűrődések, leukocytoclasia és az erek lumenjének jelentős szűkülete mutatkozott. Míg a legtöbb esetben (87.5%) nem volt észlelhető trombózis, egy mintában azonban kiterjedt trombózis mutatkozott a papillaris és a mély dermiszben. Fibrinoid depozíció a papillaris és mély dermális erekben 7 betegnél (87.5%) fordult elő. A direkt immunfluoreszcens festés 8 (100%) esetben komplement, 4 (50%) esetben IgA és 4 (50%) esetben IgM depozíciót mutatott az erek falában.

#### **4.2.3.Koagulációs rendellenességek**

Prokoagulációs állapotot 7 (87.5%) betegnél észleltünk. Emelkedett fibrinogén 2 (25%) esetben, antithrombin III 2 (25%) esetben, homocystein 1 (12.5%) esetben, VIII-as faktor 3 (37.5%) esetben mutatkozott. Protein S deficiencia egy (12.5%) betegnél fordult elő és a lupus antikoaguláns szűrés 3 (37.5%) esetben volt pozitív, anti-cardiolipin vagy beta-2-glycoprotein antitest emelkedés nélkül.

#### **4.2.4.Terápiás terv**

A kezdeti terápia kortikoszteroidokból állt, de 3 (37.5%) betegnél az immunszuppresszáns váltására volt szükség, medián 4 hónapot követően (tartomány, 1.3–4.6 hónap). Hosszú távon azonban csak részleges terápiás választ sikerült elérni (medián, 12 hónap; tartomány, 7.2-58.1 hónap), így a prokoagulációs paraméterekre való tekintettel, warfarin terápia indult mindegyik esetben. Az összes beteg kedvezően reagált az antikoagulációra. Három eset tünetmentes is maradt, warfarin monoterápiával.

## 5. DISZKUSSZIÓ

Habár az IgAV legtöbbször benignus klinikai lefolyással jár gyermekeknél, súlyos komplikációkkal járhat a felnőtt betegek körében, veseelégtelenség és súlyos GI vérzés formájában, mely sokszor akár intenzív ellátást és sebészi beavatkozást is igényel. Annak érdekében, hogy több prognosztikai információt szerezzünk, egy nem-invazív és könnyen hozzáférhető költséghatékony laboratóriumi paraméter használhatóságát vizsgáltuk. Tudomásunk szerint ezen vizsgálat volt az első, mely az NLR prognosztikai képességét mérte fel a szisztematizáció irányába, bőrbioptziás mintavétellel is igazolt felnőtt IgAV betegeknél.

Az I. Vizsgálatba bevont betegek felénél alakult ki vese és/vagy GI manifesztáció, melyek közül a legtöbb eset mindkét szervrendszeri érintettséggel járt. A vizsgált betegpopulációt a vese és GI érintettség szerinti csoportosítása során nem volt szignifikáns különbség a hematológiai és az inflammációs paraméterek között, mely alapján elmondhatjuk, hogy az NLR és az egyéb gyulladásos paraméterek nem szerv-specifikus prognosztikai markerek, illetve, hogy az emelkedett értékeik nem egy akut vérzés szekunder következményeinek tarthatóak. Következésképpen, a vizsgálat során detektált emelkedett NLR érték a szervezetben fennálló gyulladásos válasz eredményének tudható be.

Az inflammációs paraméterek összehasonlítása során az NLR rendelkezett a legnagyobb diagnosztikai hatékonysággal a belszervi érintettség kapcsán. A legoptimálisabb határérték 3.34 volt, mely 95% specificitással és 85% szenzitivitással rendelkezett. Ezenfelül, a terápia előtti NLR értékek szignifikáns korrelációt mutattak a szisztematizáció súlyosságával.

Két esetnél volt megfigyelhető a végstádiumú veseelégtelenségbe való progresszió. A gyerekpopulációval ellentétben, a felnőtt IgAV betegnél gyakran fordul elő későn kialakuló veseelégtelenség, mely sokszor szoros obszervációt és többszöri kontroll laborvizsgálatot követel, akár hat hónapon keresztül is. Míg késői veseérintettséget nem észleltünk a vizsgált betegek körében, kiemelendő, hogy húsz esetben az utánkövetési időperiódus nem érte el a fél évet (10 beteg esetében az első csoportból és 10 beteg esetében a második csoportból). Habár egy betegnél határérték alatti NLR mellett alakult ki veseérintettség, a 9 évig terjedő utánkövetése folyamán mindvégig aszimptomatikus volt.

A betegek több mint egyharmadának alakult ki GI érintettsége, legtöbbször görcsös hasi fájdalom és széklet hemoglobinn pozitivitás formájában. Súlyosabb komplikációk, mint például az intussuszcipció és perforáció, két betegnél fordultak elő, melyek közül az utóbbi halálos kimenetellel végződött. A meghatározott 3.34-es határérték alatti NLR-rel rendelkező beteg körében egyik esetben sem fordult elő GI érintettségre utaló tünettan, az utánkövetések során sem, mely az NLR prognosztikai képességét támogatja.

Mivel a betegbevonás a klinikai és a kórszövettani eredményen alapult, az egyéb háttérbetegségekben szenvedő betegek kivonásával, úgy gondoljuk, hogy adataink pontos megfigyeléseket rögzítenek. Úgy tűnik, hogy ez a marker a klinikai kockázat felmérésnek potenciális eszköze lehet az IgAV diagnosztizálásakor, ezáltal lehetővé téve a még beteg-specifikusabb terápiás intervenciókat.

A vasculitis és a vasculopathia kérdésében egy, a bőrre lokalizálódó egy-szervrendszeri érintettséggel járó vasculitist vizsgáltunk, a betegség prokoagulációs komponenseinek jelenlétére fókuszálva.

Jelenleg a CPAN-t nekrotizáló vasculitisnek tekintik, és bár az etiológiája nem teljesen tisztázott, a jelenlegi koncepciók szerint immun komplex-mediálta. Hasonlóképpen, az LV patogenezise ugyancsak bizonytalan, bár a dermális erek nem-gyulladásos trombozisanak elmélete továbbra is széles körben elfogadott. Ugyanakkor, azon tapasztalatok, amelyek szerint az LV és a CPAN nem igazán reagál a hagyományos kezelésekre, ellentmondást vetnek fel az említett koncepciókkal szemben. Ezen túlmenően, a mögöttes patomechanizmusok feltételezett különbsége ellenére, ezen két entitás lényeges klinikai hasonlóságokat mutat, nemcsak a bőr manifesztációjukban, hanem a visszatérő és általában nem progresszív klinikai kórlefordulásukban is, így összefüggést sugallva a patofiziológiájuk között.

A II. vizsgálatban a CPAN bőr manifesztációi minden esetben kompatibilisek voltak LV-vel, a fájdalom állandó szubjektív tünetei mellett. A vizsgálat során két betegünkönél fordult elő perifériás neuropathia, amelyet szintén leírtak LV-ben. Egyik beteg esetében sem észleltünk autoimmun rendellenességeket, így kizárva az egyéb vasculitisek vagy reumatológiai betegségek fennállását.

A vizsgált bőrminták szövettani tulajdonságai szegmentális hyalinizáló vasculitist mutattak, a fibrin intravaszkuláris lerakódásával és az erek elzáródásából adódó másodlagos elváltozásokkal. A perivasculáris limfocita infiltráció, a neutrofilek mellett,

gyakori jelenség volt az eseteink körében, amely az LV-ben is gyakran észlelt jelenség. Noha az LV-re jellemző kiterjedt intraluminalis trombózis csak egyetlen esetünkben volt megfigyelhető, a CPAN-ban ez is előfordulhat. Míg az LV hisztopatológiai képe legelőször gyulladás nélküli fibrin trombusok fennállását mutatja, később hyalinizált fibrin gyűrűkként jelenik meg, limfocitás beszűrődéssel, vasculitis és vörösvértest extravaszió jeleivel, neutrofil infiltrátum és immunoglobulin lerakódás mellett. Ezen túlmenően, bár a bőr felszíni hisztopatológiája az erek elzáródását mutathatja LV-ben, azok másodlagos következményei lehetnek a mély dermiszben lévő erek gyulladásainak, így a felületes biopsziák megtévesztőek lehetnek CPAN-ban, ami egyben az irodalomban látható diszkrpanciát is magyarázná.

Az LV-ben látott hyperkoagulációs állapotokhoz hasonlóan, eseteink többségénél (87.5%) is tapasztaltuk koagulopathiákat, aláhúзва az antikoagulánsok alkalmazásának jelentőségét a CPAN kezelésében is. Míg az immunszuppresszánsok továbbra is alapját képezik a terápiának, a CPAN betegek hosszú távú kezelése során a bevezetett antikoaguláns kezelés jó terápiás hatású volt. Noha a bőr szövettani vizsgálata alapvető morfológiai betekintést nyújt a diagnosztikában, fontos a klinikai tapasztalatok és a terápiás válaszok figyelembevétele is, ezért véleményünk szerint jelentős szerepet kell adni a CPAN vasculopathiás tulajdonságainak, a vasculitis mellett, amely egyben alappilléret képezheti a vasculopathia kontra vasculitis kérdés kibővítésének.

Végül megemlítendő a trombózis és a gyulladás szoros kapcsolata, ahogy egyre több bizonyítékkal rendelkezünk a veleszületett immunitás és a koagulációs kaskád közötti bonyolult kapcsolatokról, mely patomechanizmust immuntrombózisnak neveztek el. Aktiválása során a neutrofilek neutrofil extracelluláris csapdákat (NETs: neutrophil extracellular traps) képesek felszabadítani, amelyek DNS mátrixból állnak és hisztonokat, nukleoszómákat és neutrofil elasztázt tartalmaznak. A NET-ek kritikus strukturális tényezőjét képezik az immun-mediált trombusok kialakulásának, mivel aktiválják az intrinsic véralvadási útvonalat. Korábbi vizsgálatok azt is kimutatták, hogy ezen folyamatok az autoinflammatoros rendellenességekben is előfordulnak, mikrobiális patogének hiányában. Ezen mechanizmusok eredményeként számos egyéb autoimmun betegségben is fokozott prevalenciával figyelhető meg trombotikus esemény.

Összefoglalva, a klinikai tapasztalatoknak kritikus tényezőjét kell képezniük a diagnosztikai folyamatnak, a hisztopatológiai vizsgálaton túlmenően. A vasculitis és a vasculopathia felismerésének fontosságát hangsúlyozza a leírt eseteinkben alkalmazott



kezelési modalitásokra adott jó terápiás válasz. Természetesen, még olyan helyzetekben is, amikor a klinikai megjelenést az inflammáció dominálja, figyelembe kell venni a prokoagulációs szempontokat is, a trombotikus körfolyamat részeként, mely magába foglalja a hemosztázist és az immunotrombózt is.

## 6. KÖVETKEZTETÉSEK

- I. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy az NLR potenciális prognosztikai marker a felnőtt IgAV szisztematizációjára és felhasználható az extracután manifesztációk kialakulásának kockázatával járó betegek azonosítására.
- II. Megállapítottuk azt is, hogy a terápia előtti magasabb NLR összefüggésben van a szisztémás manifesztációk súlyosságával, ami elősegítheti a betegek kockázati csoportokra történő besorolását.
- III. A vasculitis mellett, a CPAN vasculopathiás aspektusait is figyelembe kell venni, jelentős szerepet adva ezzel az antikoaguláns terápiáknak. Bár a hisztopatológiai értékelés a CPAN-t vasculitisnek tekinti, a klinikai tapasztalatok egy összetettebb patomechanizmust sugallnak, ahol a vasculitis és a vasculopathia egy dinamikus klinikai evolúciót alkotva összefonódik.
- IV. További vizsgálatok szükségesek a fokális vasculáris elzáródás stádiumainak feltérképezésére, különös tekintettel a CPAN-ra, mely nagyban hozzájárulna a betegség alapját képező patomechanizmus tisztázásához.

## 7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni őszinte köszönetemet témavezetőmnek és mentoromnak, **Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna Professor Asszonynak**, hogy a tudományos munkámat mindvégig támogatta. Kutatásom során mindig értékes útmutatásokat nyújtott, miközben elegendő függetlenséget hagyott kutatásom és klinikai munkám során.

Szeretnék köszönetet mondani **Dr. Kemény Lajos Professor Úrnak**, hogy támogatta annak lehetőségét, hogy a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán dolgozzak és tanulmányaimat ezen a Tanszéken folytathassam. Köszönöm az értékes tanácsait, a menedzselést és a biztonságos háttér biztosítását tudományos munkám során.

Külön szeretnék köszönetet mondani a családomnak, türelmükért, állandó támogatásukért és bátorító szavaikért.

Végül, de nem utolsósorban, szeretnék köszönetet mondani a Szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán dolgozó kollégáimnak és munkatársaimnak, akik ugyancsak támogattak munkám során.