

Algoritmus histopatologickej diagnostiky kožných vaskulitíd

The Algorithm of Histopathological Diagnostics of the Skin Vasculitis

Adamicová, K.^{1,2}, Fetisovová, Ž.³, Mináriková, E.³, Pěč, J.³

¹Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislava a Univerzitná nemocnica Martin

²Konzultačné centrum biopptickej diagnostiky kožných ochorení, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislava a Univerzitná nemocnica Martin

³Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislava a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: adamicova@jfm.uniba.sk

Súhrn

Pod pojmom vaskulitídy rozumieme heterogénnu skupinu mnohých klinicko-patologických entít, ktoré sa histologicky prejavujú zápalom cievnych stien a poruchou ich funkcií. Napriek pomerne častému výskytu vaskulitíd diagnostikovaných v bioptickom materiáli dodnes neexistuje ucelená a univerzálna klasifikácia tejto skupiny ochorení. V dermatohistologickej praxi je patológ často postavený pred komplikovanú diferenciálnu diagnostiku cievnych zmien, ktoré dermatovenerológ označuje ako kožná vaskulitída.

Algoritmus diagnostického postupu uvádzame v nasledujúcom príspevku.

Kľúčové slová: vaskulitídy, klasifikácia, histopatologický obraz

Abstract

The term „vasculitis“ refers to a heterogenous group of many clinical-pathological entities with the histological picture of inflammation and loss function of vessels walls. Even though vasculitis is quite often diagnosed in a histological specimen, there is no universal classification of this group of diseases. In the dermatopathology, specialists are very often confronted with a complicated differential diagnostics of the vessel changes, previously classified as vasculitis by a dermatologist.

The algorithm of the diagnostic procedure is presented in the following contribution.

Key words: vasculitis, classification, histopathologic picture

Niektoré formy vaskulitíd môžu byť spôsobené infekciami, malignitou, reakciami na lieky, alebo sa vyskytujú v rámci systémových ochorení. U mnohých pacientov nie je doteraz známy jednoznačný patogenetický mechanizmus. Väčšina vaskulitíd vzniká na podklade imunologického poškodenia ciev prostredníctvom imunokomplexových mechanizmov alebo hypersenzitivity sprostredkovanej bunkami. Minimálne kritéria pre diagnostiku vaskulitíd sú pomerne chabé. Táto diagnóza musí spĺňať dva hlavné histologické znaky – prítomnosť zápalového bunkového infiltrátu a dôkaz cievneho poškodenia (Tabuľka č.1)

Niekedy sú tieto cievne zmeny zreteľné na prvý pohľad, inokedy prevládajú následky zo zmenenej cirkulácie v zásobovanej oblasti. Ide o edém kória a epidermy, ktorý môže viesť ku spongióze až k tvorbe pľuzgierov a pri chronickom priebehu i ku zmenám v keratinizácii epidermy.

Najtypickejšou zmenou vyjadrujúcou poruchu funkcie cievnej steny je prítomnosť perivaskulárnych extravazácií erytrocytov - až hemorágií, po ktorých ostáva hemosiderínová pigmentácia jednoducho dokazateľná detekciou Fe⁺⁺⁺ prostredníctvom metódy podľa Pearlsa.

Tabuľka č. 1 • Histopatológia vaskulárneho poškodenia pri vaskulitídach

Primárne vaskulárne poškodenia	perivaskulárna zápalová celulizácia (neutrofilly, eozinofily, lymfocyty, histiocyty alebo zmiešaný zápalový infiltrát)
	fibrinoidná nekróza cievnych stien s deponitmi fibrinoidného materiálu
	iné zmeny, ktoré však nemusia byť nevyhnutne prítomné (edém, extravazácia erytrocytov, leukocytoklázia, opuch endotélií, luminálna trombóza)
Sekundárne poškodenie ciev	externá trauma alebo ulcerácia s poškodením cievnej steny
	vaskulárne zmeny sú lokalizované na zónu poškodeného tkaniva
	periférne perivaskulárne fibrinoidné depozity a/alebo luminálna trombotizácia bez nutnej prítomnosti zápalovej celulizácie v stene ciev

Keďže cievne zásobenie kože je veľmi bohaté a s mnohými kolaterálami, iba zriedkakedy dochádza následkom vaskulitídy postihujúcej kožné cievy k prejavom ischemie či nekrózy. Odlíšenie iných ochorení od prejavov vaskulitídy je niekedy obtiažne. Diskriminácia iných jednotiek je uvedená v Tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2 • Diferenciálna diagnostika vaskulitíd od makroskopicky imitujúcich patogenetických skupín ochorení kože

Akútna a chronická dermatitída	s výnimkou varikózneho ekzému sa dá odlíšiť typickými zmenami v epiderme
Hnisavé zápalové ochorenia	môžu mať zmeny v cievach, ale hnisavý proces výrazne prevláda
Nekrotizujúce procesy v koži	nekroza v čisto cievnych procesoch nikdy nedosahuje taký stupeň ako v nekrotizujúcich procesoch
Cievne zmeny v špecifických procesoch	nikdy nie sú samotným príznakom
Angióm	väčšinou nerobí problém. V menej typických prípadoch rozhodne ložiskovosť zmien

Etiopatologická klasifikácia vaskulitíd

Podľa etiológie sa vaskulitídy delia na dve základné skupiny – **primárne**, keď vyvolávajúca príčina nie je do detailu známa, a **sekundárne**, keď vaskulitída vzniká následkom inej známej príčiny [1].

Keďže histologický obraz zvyčajne nepomôže určiť jednoznačnú príčinu vaskulitídy, je potrebné aspoň na rámcové zadelenie ochorenia poznať okrem histologického obrazu aj imunologický nález.

Za časť vaskulitíd sú zodpovedné autoprotílátky. Tieto vaskulitídy sú preto tak ako väčšina iných zápalových reumatických ochorení - autoimúnnymi chorobami. Tu treba menovať hlavne antineutrofilné cytoplazmatické protílátky (ANCA), ktoré sa vyskytujú pri niektorých vaskulitídach (napr. Wegenerovej granulomatóze), a ktoré viazaním štruktúr na endotel spôsobujú zápal ciev (Tabuľka č. 3).

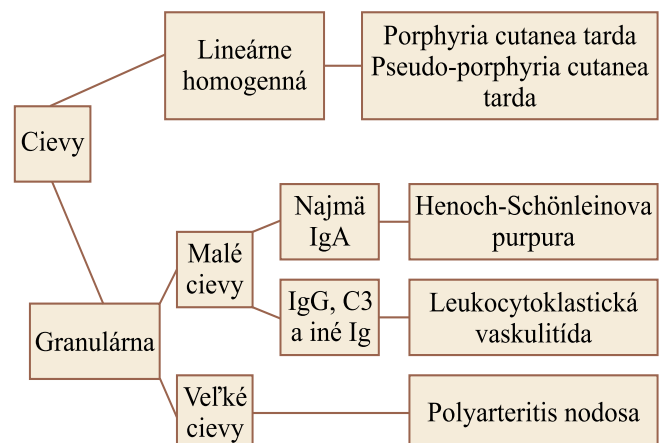
Pri iných vaskulitídach zohrávajú rozhodujúcu úlohu takzvané imunokomplexy. Imunokomplexy sú zložky vyvolávateľov infekcie alebo aj liekov, ktoré tvoria po naviazaní sa s protílatkami komplex, ukladajúci sa v prípade vaskulitíd v stenách ciev. Imunokomplexové vaskulitídy spravidla sprevádzajú sekundárne ochorenia ciev, keď v patogenéze pôsobia autoantigény (vaskulitídy sprevádzané systémové ochorenia, prípadne nádory), alebo exoantigény (infekčné antigény, lieky, reakcia štepu proti hostiteľovi a pod.). Niektoré z imunopatologických mechanizmov zapríčínujúcich vaskulitídy uvádzame v Tabuľke č. 4. Ich algoritmus detekcie priamou imunofluorescenciou je uvedený na Obr. 1 [2, 3, 4].

Tabuľka č. 3 • ANCA pozitívne vaskulitídy

Vaskulitída	Antimyeloperoxidáza p-ANCA	Antiserová preteináza c-ANCA
Wegenerova granulomatóza	Zriedkavo (5 %)	Bežne (80 %)
Mikroskopická polyangitis (polyarteritis)	Bežne (50 – 60 %)	Bežne (80 %)
Churgov-Strausovej syndróm	Bežne (70 %)	Zriedka (7 %)

Tabuľka č. 4 • Vybrané imunopatologické mechanizmy zapríčínujúce vaskulitídy

Depozity cirkulujúcich antigén-protílátkových komplexov	<i>in situ</i> formácia imúnných komplexov v stene poškodených ciev
	aktivácia komplementu
	chemotaxia neutrofilov
	fagocytóza komplexov
	uvoľnenie granúl neutrofilov
Bunkovo sprostredkovaná hypersenzitívita	vaskulárne poškodenie
	expresia antigénov
	atrakcia lymfocytov
	uvoľnenie cytokínov
	poškodenie tkaniva
Granulomatózna reakcia tkaniva	reaktivácia makrofágov a lymfocytov
	antigény vedú k perzistentnej zápalovej reakcii
	formujú epiteloïdné a obrovské viacjadrové bunky
	vývoj granulómu



Obr. 1 • Praktický algoritmus použitia pozitivity priamej imunofluorescencie v diagnóze kožných vaskulitíd

Klasifikácia vaskulítid podľa kalibru postihnutých ciev [5, 6, 7, 8, 9]

Okrem vyššie uvedených zmien, ktoré sú v mikroskopikom obraze pre diagnózu vaskulitídy nevyhnutné, sa patológ môže stretnúť s materiálom s málo vyznačenými zmenami, ktoré je možné prehliadnuť alebo zameniť s artefaktom (v prípadoch preliečených alebo inveterovaných ochorení).

Klasická bioptická diagnóza je založená na klasifikácii podľa veľkosti postihnutých ciev (Tabuľka č. 5).

Tabuľka č. 5 • Rozdelenie vaskulítid podľa veľkosti postihnutých ciev

Veľké ciev	Obrovskobunková arteritída
	Takayasuova arteritída
Stredné ciev	Polyarteritis nodosa
	Kawasakiho choroba
Malé ciev	Mikroskopická polyangitída
	Leukocytoklastická vaskulitída
	Wegenerova granulomatóza
	Churgova-Strausovej choroba

Obrovskobunková arteritída je zápalové ochorenie krvných ciev veľkého (ale aj stredného) kalibru. Pomenovaná je podľa charakteristického obrovskobunkového infiltrátu v okolí a stene postihnutej artérie. Často sa pojem obrovskobunkovej arteritídy používa pri označení tzv. temporálnej alebo kraniálnej arteritídy či Hortonovej choroby. Histologický obraz je veľmi charakteristický. Maximálne zmeny sú v médií, ktorá je prestúpená granulómami s obrovskými bunkami, fagocytujúcimi úlomky rozpadnutej elastiky. Aneurizmy sa zvyčajne nevytvoria, ale oklúzia lúmenu je bežná.

Takayasuova arteritída (syndróm aortického oblúka resp. bezpulpová choroba) je vaskulitídou z neznámych príčin a nedotýka sa spektra kožných ochorení.

Polyarteritis nodosa charakterizuje fakt, že podkladom celkových príznakov aj kožných zmien sú arteritídy menších artérií, ktoré sú však väčšie než arterioly. Cievne zmeny spôsobené atakom škodiacich imúnnych buniek, prebiehajú v niekoľkých štádiách.

- 1.) Vzniká segmentálna nekróza intimy a medie ciev, čo môže spôsobiť drobnú aneurizmu.
- 2.) Neskôr pristupuje trombóza a zápalová infiltrácia cievnej steny, ako aj okolia neutrofilmi, eozinofilmi, lymfocytmi a plazmatickými bunkami.
- 3.) V ďalšom vývoji sa nekrotické partie cievnej steny premieňajú na granulomatózne až fibrózne tkanivo.

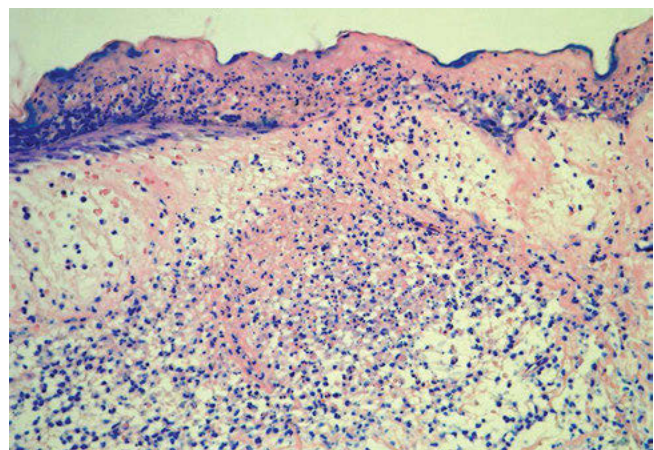
Ochorenie charakterizuje aj prítomnosť perinukleárných antineutrofilných cytoplazmatických protilátok (p-ANCA). Ochorenie sa môže vyskytovať aj s afekciami menších ciev, a to s mikroskopickou polyangiopatiou alebo s leukocytoklastickou angitídou.

Kawasakiho choroba zodpovedá nekrotizujúcej arteritíde postihujúcej zvyčajne deti, najmä v období veku jedného roka. Vyvoláva pestré mukokutánne zmeny s nehnisavou cervikálnou lymfadenopatiou. Kožné vaskulitídy sú zriedkavé. Kožný „rush“ je zvyčajne sprevádzaný nešpecifickými histologickými zmenami. Charakteristický obraz arteritídy sa nachádza v cievach viscerálnych orgánov, napr. v koronárnych artériách.

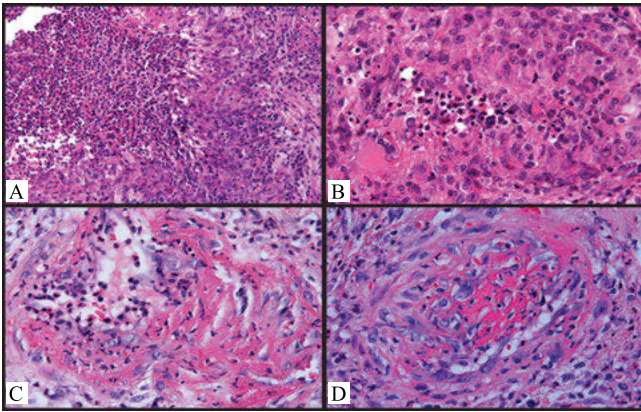
Mikroskopická polyangitída (Obr. 4) je nedostatočne definované autoimúnne ochorenie charakterizované ako ANCA asociovaná vaskulitída. Choroba je morfológicky príznačná nekrozou a zápalom ciev malého kalibru, bez prítomnosti iných zmien, napr. bez prítomnosti nekrotizujúceho granulomatózneho zápalu.

Leukocytoklastická vaskulitída (Obr. 2, 5, 6, 7, 8), známa aj pod synonymickými názvami ako kožná leukocytoklastická angitída, kožná nekrotizujúca venulitída alebo hypersenzitívna angitída, je zápal malých krvných ciev, ktoré sa klinicky prejavujú purpurou. Tento subtyp vaskulitídy obsahuje entity ako Henochova-Schönleinova purpura, akútny detský hemoragický edém, urtikariálna vaskulitída, erythema elevatum et diutinum a granuloma faciale. Pre histologickú diagnózu je dôležité diagnostikovať zmiešaný povrchový perivaskulárny zápalový infiltrát pozostávajúci z neutrofilov a lymfocytov, prípadne s rôznym množstvom eozinofilov. Prítomné bývajú aj fragmenty jadier neutrofilov a fibrínové depozity v stene postihnutých ciev, opuch endotélií a perivaskulárne hemorágie. Neskôr možno pozorovať aj sekundárne ischemické zmeny epidermy, ako napr. vakuolizáciu a nekrozu bazálnych keratinocytov.

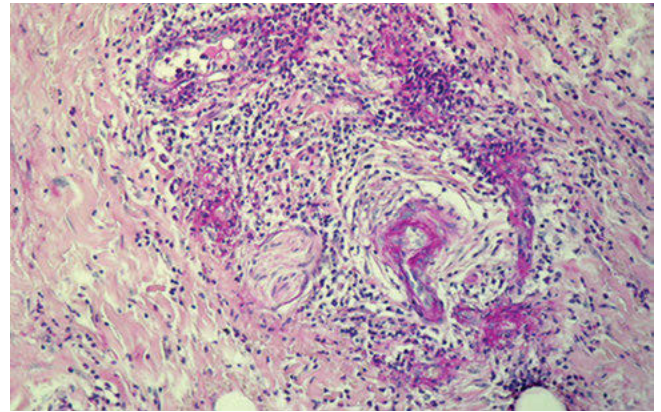
Wegenerova granulomatóza je ochorením prevažne mužov najčastejšie vo veku 35 – 54 rokov. Klinické prejavy sú veľmi pestré. Zvyčajne sa prejavujú patologickými zmenami vo funkcii horných dýchacích ciest, pľúc a obličiek. Ďalšími postihnutými tkanivami sú kĺby a koža. Histopatologický obraz je nešpecifický. Prevažujú perivaskulárne lymfocytové infiltráty, nekrotizujúca leukocytoklastická vaskulitída a prítomnosť palisádových nekrotizujúcich granulómov, často s trombotickým uzáverom ciev (Obr. 3).



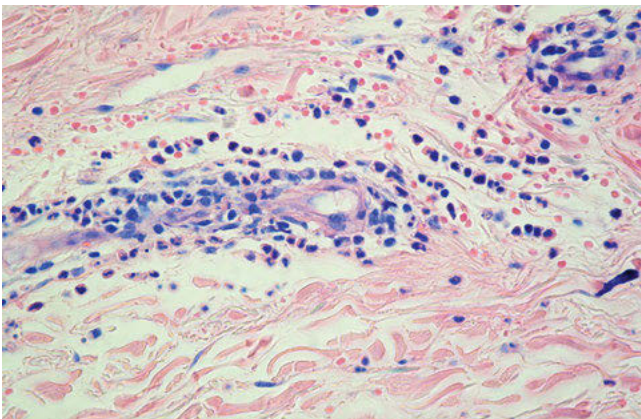
Obr. 2 • Leukocytoklastická vaskulitída malých kožných ciev. Sekundárne regresívne zmeny epidermy a okolitej dermy (farbenie podľa Giemsa, 210 x)



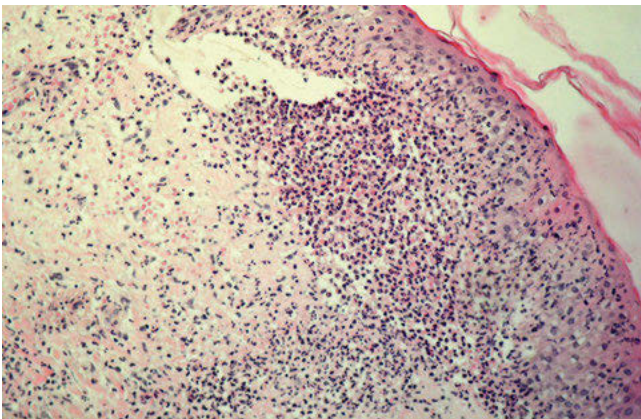
Obr. 3 • Wegenerova granulatóza kožných ciev. V histologickom obraze je možno zastihnúť viaceré štádiá zápalu ciev: A) infiltráciu steny a obliteráciu lúmen neutrofilnými leukocytmi, B) prítomnosť histiocytov a obrovských buniek, C) fibrinoidnú nekrózu stien ciev, D) fibroproliferatívne zmeny steny postihnutej cievy a trombotickú obturáciu jej lúmenu (farbenie hematoxylinom-eozínom, 120 x, 240 x)



Obr. 6 • Histológia 49-ročnej pacientky. Leukocyto-klastický typ vaskulitídy kapilár a malých ciev dermy. Cievky s ložiskami regresívne zmenených stien, s nepravidlosťami lokalizácie a množstva mukopolysacharidov, ktoré sa vizualizujú PAS metódou. V základnom farbení HE boli v zápalovom infiltráte prítomné aj eozinofily (farbenie PAS, 120 x)



Obr. 4 • Zmiešaný typ angiocentrickej vaskulitídy malých kožných ciev. Prítomnosť eozinofilov môže svedčiť pre alergickú patogenézu ochorenia (farbenie podľa Giemsa, 240 x)



Obr. 5 • Histológia 49-ročnej pacientky. V okolí ciev horného vaskulárneho plexusu je intenzívny a difúzny, ložiskovo akcentovaný zmiešaný, prevažne leukocytový zápalový infiltrát so známkami pokročilej leukocytoklázie. Zápalový infiltrát atakuje epidermu (farbenie hematoxylinom-eozínom, 120 x)



Obr. 7 • 38-ročný pacient s vaskulitídou na dolných končatinách s klinickým obrazom petéchií, purpury, erózií a defektov na obidvoch predkoleniach, kde pravdepodobným vyvolávajúcim faktorom pred vznikom vaskulitídy bol okrem chrípky aj zubný fokus

Churgova-Strausovej vaskulitída sa v literatúre uvádza aj ako alergická granulatóza stredných a malých ciev. Ide o autoimúnnu vaskulitídu, ktorá často spôsobuje nekrózy tkaniva. Postihuje najmä pľúcne cievy, cievy GIT-u a periférnych nervov. Môže postihovať aj kožné cievy. Histologicky je významná bohatá prítomnosť eozinofilov a tvorba granulómov. Odlišenie od Wegenerovej granulatózy býva obtiažne. Imunopatologicky je u tohto ochorenia významný dôkaz p-ANCA, kým u Wegenerovej granulatózy sa vyskytuje pozitívny dôkaz c-ANCA (Tabuľka č. 3).

Na základe rôznych zorných uhlov možno spomínané zápalové ciev deliť aj podľa ďalších kritérií (Tabuľka č. 6, 7, 8).



Obr. 8 • Klinické prejavy vaskulitídy s nálezom petéchií, nekróz a defektov u 49-ročnej pacientky s histologickým potvrdením leukocytoklastickej vaskulitídy

Tabuľka č. 6 • Imunopatologická klasifikácia vaskulitíd

Imuno-komplexové vaskulitídy	Polyarteritis nodosa
	Mikroskopická polyangitída
	Leukocytoklastická vaskulitída
	Henochova-Schönleinova purpura
	Wegenerova granulomatóza
Celúrne hypersenzitívne-granulomatózne vaskulitídy	Obrovskobunková vaskulitída
	Takayasuova arteritída
	Churgova-Strausovej vaskulitída
	Wegenerova granulomatóza

Najjednoduchšie rozdelenie vaskulitíd je podľa prítomnosti alebo neprítomnosti infekčného agens (Tabuľka č. 7), ktoré dokazujeme špeciálnymi farbivacími metódami (PAS, Grocottova metóda, Gram, Ziehl-Neelsenova metóda, impregnačné metódy na dôkaz *Treponema pallidum*). Ak infekčný agens nedokážeme, nález nemusí byť absolútny. Zväčša sa však takýto typ vaskulitídy hodnotí ako neinfekčný.

Tabuľka č. 7 • Klasifikácia vaskulitíd podľa prítomnosti či neprítomnosti infekčného agens

Infekčné	Obliterujúca endarteritída
	Nesyfilitická arteritída
	Syfilitická arteritída
	Polyarteritis nodosa
Neinfekčné	Leukocytoklastická vaskulitída
	Wegenerova granulomatóza
	Temporálna vaskulitída
	Takayasuova arteritída
	Kawasakiho choroba
	Buergerova choroba
Ďalšie vaskulitídy	

Tabuľka č. 8 • Klasifikácia na základe prítomnosti bunkového infiltrátu

Leukocytoklastická vaskulitída	Polyarteritis nodosa
	Henochova-Schönleinova purpura
	Vaskulitída spôsobená liekmi, infekciou alebo systémových ochorením spojivového tkaniva
	Erythema elevatum et diutinum
	Granuloma faciale
	Iné
Lymfocytová vaskulitída	Lupus erythematosus
	Lymfóm
	Pytiriasis lichenoides
Eozinofilná vaskulitída	Churgova-Strausovej vaskulitída
Granulomatózna vaskulitída	Wegenerova granulomatóza
	Churgova-Strausovej vaskulitída
Obrovskobunková arteritída	Temporálna arteritída
	Takayasuova arteritída

Podskupina vén (tromboflebitídy)

V koži sa vyskytujú najmä pri varikóznom komplexe, menej často po úrazoch, hnisavých procesoch na predkoleniach, alebo ako nežiadúca reakcia po intravenózných injekciách. Diferenciálna diagnostika zväčša odlišuje iba tromboflebitídy primárne od sekundárnych, ktoré vznikajú prestúpením chorobného procesu z okolia na stenu vény, alebo ktoré sú priamo súčasťou mikroskopického obrazu rôznych chorobných jednotiek, ako napr. erythema induratum Bazin, syfilitická gumma a pod.

Osobitnými skupinami sú morbus Mondor a tromboflebitis obliterans (morbus Winivarther-Bürger).

Morbus Mondor je venózný zápalový proces, ktorý sa na koži prejavuje ako tuhé, tenké, povrázkovité, málo bolestivé pruhy („*fil de fer*“, francúzsky = drôt) v povrchových vrstvách kože, lokalizované na končatinách často na hrudníku, bruchu, krku. Patogenéza nie je objasnená. Súvisí s traumou, systémovými chorobami, infekciami a je opísaný aj v súvislosti s karcinómom prsníka. Histologicky vo včasnom štádiu nachádzame polymorfocelulárny zápalový infiltrát v stene vény a v okolí. Častá je prítomnosť trombov. Neskôr dominuje organizácia trombu, väzivové zhrubnutie cievy a lymfocytový zápalový infiltrát.

Trombangiitis obliterans (morbus Winiwarter-Bürger) sa charakterizuje ako segmentálny trombotizujúci proces malých a stredných artérií a vén. Postihuje najmä cievy končatín. Bol dokázaný patogenetický vzťah k fajčeniu. Patologické zmeny sa prejavujú ischemizáciou postihnutých lokalít. Histopatologicky vo včasných štádiách nachádzame zväčša segmentálne nekrózy tunica média, okluzívne trombózy cievnych lúmen, ako aj zmiešaný zápalový infiltrát v stene s ložiskovými mikroabscesmi. Môže byť prítomná aj granulomatózna reakcia. V neskoršom štádiu dochádza k fibrotizácii steny ciev. Choroba niekedy môže prejsť do obrazu tzv. *phlebitis migrans* či *saltans*.

Príčiny vaskulitíd malých kožných ciev

V rámci diferenciálnej diagnostiky uvádzame na záver prehľadný zoznam príčin a chorôb, ktoré môžu postihovať malé kožné cievy. Vo väčšine ide o sekundárne vaskulitidy, pri ktorých môžu byť postihnuté tak arterioly, kapiláry, ako aj venuly (Tabuľka č. 9, Obr. 6).

Tabuľka č. 9 • Vaskulitidy malých kožných ciev

Sekundárne vaskulitidy zo známych príčin	Infekčné: streptokoky, stafylokoky, TBC, leprózy, hepatitída B a C, HIV, subakútna bakteriálna endokarditída, EBV, parvovírusy, riketsie
	Lieky: penicilín, phenytoin, allopurinol, zlato, thiazidy, NSAIDs, furosemid, guanidin, thiouracil a i.
	Systémové ochorenia: SLE, Sjögrenov syndróm, RA, sklerodermia, dermatomyozitída
	Maligné ochorenia: lymfómy, leukémie, karcinómy solídnych orgánov
Klinické syndrómy s leukocyto-klastickou vaskulitídou	Henochova-Schönleinova purpura
	Urtikariálna vaskulitída
	Erythema elevatum et diutinum
	Granuloma faciale
	Hyperimmunoglobulinémia D
	Akútny hemoragický edém detí
	Familiárna stredozemská horúčka
Iné vaskulitické syndrómy	Behcetova choroba
	Izolovaná CNS vaskulitída Coganov syndróm

Literatúra

1. Bečvář, R., Rovenský, J.: Sekundárne vaskulitidy pri systémových ochoreniach spojivových tkanív a poliekové vaskulitidy. J. Vask. Med., 2010, 2 (3): s. 120 – 126.
2. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H.: Dermatológia a venerológia. Prvé slovenské a české vydanie, Vydavateľstvo Osveta Martin 2001, 1475 s. 6. McKee, P. H., Calonje, E., Grantner, S. R.: Pathology of the skin. Vol.1. 3rd. ed. Elsevier Mosby, China 2005, s. 992.
3. McKee, P. H., Calonje, E., Grantner, S. R.: Pathology of the skin. Vol.1. 3rd. ed. Elsevier Mosby, China, 2005, s. 992.
4. Mohan, H.: Patológia. Prvé slovenské vydanie. Balneotherma, 2010, s. 944.
5. Vaskulitidy. <http://primar.sme.sk/c/4116947/vaskulitidy.html>
6. Vasculitis. www.medicinenet.com/vasculitis/article.htm
7. Vasculitis also called: Angiitis. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/vasculitis.html>
8. Vasculitis. <http://www.mayoclinic.com/health/vasculitis/DS00513>
9. Vasculitis. <http://dermind.tripod.com/vasculitis.htm>