Ürtikerde Ayırıcı Tanı: Ürtikeryal Vaskülit, Nötrofilik Ürtikeryal Dermatoz ve Ürtikeryal Dermatit

Differential Diagnosis in Urticaria: Urticarial Vasculitis, Neutrophilic Urticarial Dermatosis and Urticarial Dermatitis

Emek KOCATÜRK GÖNCÜ[a]

[a]Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Emek KOCATÜRK GÖNCÜ
İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE
dremekozgur@gmail.com

ÖZET Kronik ürtiker genellikle klinik olarak kolayca tanı konulan bir hastalıktır. Ayırıcı tanı yapılırken lezyonların kısa sürede gerilemesi, gezici olması ve postinflamatuar pigmentasyon bırakmaması gibi özellikleri göz önünde bulundurulur. Ürtikeryal vaskülit, lezyonların 24 saatten uzun sürmesi, yerlerinde purpura ya da pigmentasyon bırakması ve kaşıntının yanı sıra yanma, batma ve ağrı gibi semptomların eşlik etmesi ile ürtikerden ayrılır. Ayrıca histopatolojik olarak fibrinoid nekroz ve lökositoklazi ile karakterizedir. Son zamanlarda ürtikeryal lezyonlarla seyreden ancak ürtikerden farklı klinik ve histopatolojik özellikler sergileyen ürtikeryal dermatit ve nötrofilik ürtikeryal dermatoz adında yeni antiteler tanımlanmıştır. Ürtikeryal dermatit yüzeyel dermal inflamasyon ve ürtikere eşlik eden ekzematöz lezyonlarla karakterize iken, nötrofilik ürtikeryal dermatoz ise 24 saatten kısa süren, dermal ödemin olmadığı, yoğun nötrofilik infiltratın izlendiği ürtikeryal lezyonlarla karakterizedir. Ürtikeryal lezyonlarla başvuran hastalarda lezyon süresi ile lezyon karakteristiklerinin iyi belirlenmesi ve eşlik eden semptomların sorgulanması ürtikeryal lezyonlarla belirti veren diğer hastalıkların dışlanmasında önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ürtiker; ayırıcı tanı; vaskülit; dermatoz; dermatit

ABSTRACT Chronic urticaria is easily diagnosed depending on characteristic features of the lesions. The waxing and waning and migratory nature of urticaria lesions that regress without postinflammatory pigmentation aids in the diagnosis. Urticarial vasculitis, which is characterised by tender urticarial lesions that last longer than 24 hours and heal with postinflammatory pigmentation or purpura constitute the major differential diagnosis and can be excluded by showing leukocytoclasis and fibrinoid deposits on the biopsy specimen. Recently, novel antities resembling urticaria clinically, but have some distinctive histopathological and clinical features have been described. Urticarial dermatitis is characterised by superficial dermal inflammation and eczematous lesions accompanying urticaria, while neutrophilic urticarial dermatosis presents with flat urticarial lesions which last shorter than 24 hours and have a dense neutrophilic infiltrate on biopsy. It is critical to define the duration and characteristics of the lesion and ask for accompanying symptoms to rule out other diseases while evaluating patients with urticarial lesions.

Key Words: Urticaria; differential diagnosis; vasculitis; dermatosis; dermatitis

Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2015;8(1):26-33

Ürtiker toplumun en az %20'sini etkileyen ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Karakteristik lezyonu ortası soluk, ödemli, pembe-kırmızı bir kabarıklıktır ve mast hücrelerinden histamin başta olmak üzere diğer mediyatörlerin salınması sonucu ortaya çıkar.[1,2] Ürtikeryal lezyonların ayırıcı tanısında böcek ısırığı, Sweet Sendromu, pre-büllöz pemfigoid, ürtikeryal ilaç erüpsiyonları, kutanöz mastositoz, eozinofilik selülit, interstisiyel

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

granülomatöz dermatit, nötrofilik ekrin hidradenit, ürtiker benzeri foliküler müsinöz ve gebeliğin ürtikeryan papül ve plakları yer alır ve lezyonların süresinin ürtikere göre daha uzun süreli olmasıyla ürtikerden ayrılır.[1,3] Ancak kronik ürtikeryal plaklarla karşımıza çıkan ve kronik ürtikerden ayırmak için ayrıntılı anamnez ve dikkatli fizik muayene gerektiren nadir tablolar vardır. Bunlar arasında yer alan ürtikeryal vaskülit ve otoinflamatuar sendromlar persistan plakların yanısıra artmış mortalite ve yaşam kalitesinde belirgin bozulma ile karakterizedir.[4] Son zamanlarda kronik ürtikerden hücresel infiltrat ve klinik farklılıklarıyla ayrılan nötrofilik ürtiker ve ürtikeryal dermatit antiteleri de tanımlanmıştır.[1,5] Bu derlemede ürtikeryal vaskülit, nötrofilik ürtiker ve ürtikeryal dermatit üzerinde durulacaktır.

ÜRTİKERYAL VASKÜLİT

Ürtikeryal vaskülit (ÜV), ürtiker epizodlarının histopatolojik olarak kutanöz vaskülitin tipik özelliği olan lökositoklastik vaskülit ile birlikte olmasıyla karakterize klinikopatolojik bir antitedir.[6] ÜV, farklı doğası nedeniyle artık güncel kılavuzlarda ürtikerin bir alt tipi olarak sınıflanmamaktadır.[7] Klinikte ürtiker bulguları ya da vaskülit bulguları baskın olabilir. Histolojik olarak ürtikere ait değişiklikler az ya da çok bulunabilir, ancak vaskülitin histolojik kriterleri karşılanmalıdır. En sık vaskülit formu küçük damar vaskülitidir ve özellikle kutanöz postkapiller venülleri tutar.[8] Vaskülit çok yaygın olduğunda hipokomplementemi ile ilişkili olabilir ve bu durumda hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (HÜV) olarak adlandırılır. HÜV, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi bağ dokusu hastalıklarına eşlik edebilir. Hastalığın minimal vaskülit içeren ürtikerden, minimal ürtiker içeren şiddetli sistemik vaskülite kadar değişen farklı klinik tablolarla seyreden bir süreç olduğu söylenebilir.[8]

EPİDEMİYOLOJİ

Ürtikeryal vaskülit nadir bir tablodur ancak gerçek insidansı vaskülitin nasıl tanımlandığına bağlıdır.[9] Kronik ürtikeri olanlarda insidansı %5 ila %10 arasındadır (antihistaminiğe dirençli olgularda %15 kadar). Olguların %57-70'i kadındır ve dördüncü dekatta daha sık görülür.[6,10-12] Son 20 yıl içerisinde 10'dan az pediatrik olgu bildirilmiştir; bu olguların yaşı 9 ay ile 12 yaş arasında olup genellikle hipokomplementemiktir ve sistemik tutulumla seyretmiştir.[13-19] ÜV'ün süresi ortalama 3 yıldır ve bildirilen en uzun seyir 23 senedir.[20,21]

ETİYOPATOGENEZ

Ürtikeryal vaskülit diğer kutanöz vaskülitler gibi damar duvarlarında immün kompleks birikiminden kaynaklanır. Olguların %30-75'inde dolaşan immün kompleksler saptanır.[22] Bu otoantikorların oluşumuna neden olan antijenler bilinmemektedir. ÜV genellikle idiopatik olmakla birlikte bazı olgularda tetikleyiciler tanımlanmıştır.[8] Antifolat ajanlar (metotreksat, pemetreksat), antidepresanlar (paroksetin, fluoksetin), iştah baskılayıcılar, infliksimab, prokainamid, simetidin, trimetoprim-sulfometoksazol gibi ilaçların yanısıra bitkiler, kokain, Calmette-Guerin basil aşısı, formaldehit gibi maddelere bağlı olarak bildirilmiştir. Nadir olarak ultraviyole ışınları, soğuk ve egzersiz gibi fiziksel uyaranlarla tetiklenen veya indüklenen olgular da bildirilmiştir.[8] Hepatit C ve hepatit B enfeksiyonları da bu otoantikorların oluşumuna neden olmaktadır ve ÜV'li hastaların damar duvarlarından hepatit B ve C viruslarının yüzey antijenleri izole edilmiştir.[23] Bazı ÜV'li hastalarda kompleman fragmanı C1q'nun kollajen benzeri bölgesine karşı gelişen otoantikorlar tespit edilmiştir.[9,24] Bu otoantikorlar C1q'nun Fc kısmına bağlanarak immün kompleksler oluştururlar ve komplemanın klasik yolağını aktive ederek C3a ve C5a oluşumuna neden olurlar. Bu anafilotoksinlerin lökopeni, trombositopeni ve şoktan sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca mast hücresi degranülasyonu ve yeni kemokin/sitokinlerin üretilmesini de uyararak damar geçirgenliğinde artış, nötrofil kemotaksisi ve immün kompleks depolanmasında artışa da neden olurlar.[25] Anti-C1q antikorları başlıca HÜV olmak üzere SLE, hepatit C, romatoid artrit ve özellikle glomerulonefrit ile de ilişkilendirilmektedir. Bu antikorların aktif renal tutulumun göstergesi olduğu bildirilmektedir.[8] Anti-C1q antikorları olan ÜV'li hastalarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı sık olarak görülmektedir ve artrit/artralji, üveit/episklerit, rekürren karın ağrısı ve glomerulonefrit sık olarak bulunmaktadır. Bu bulgular kompleksi McDuffie ve ark., Schwartz ve ark. ve Wisnieski ve ark. tarafından hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit sendromu (HÜVS) denilen farklı bir antite olarak tanımlanmıştır.[24,26,27] ÜV'li hastalarda elektron mikroskopi ile damar duvarındaki agregatlarda aktive trombositler bulunmuş ve patogenezde trombositlerin mediyatör olarak rolü sorgulanmıştır.[6] Trombosit aktifleyici faktörün etkisi intradermal enjeksiyon yapılarak araştırılmıştır ve enjeksiyondan 32 saat sonra damar hasarı, endotelde şişme ve nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu oluştuğu bildirilmiştir.[6] Ürtikeryal lezyonların varlığı nedeniyle ÜV'de mast hücrelerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Mast hücrelerinden salınan

TNF-α, mast hücre üzerindeki ICAM-1'i ve endotel hücreleri üzerindeki E-selectin'i artırır. ICAM-1 eozinofil migrasyonunda rol alabilir. Bu senaryo ÜV'ün ürtikeryal lezyonunun ilk 24 saatindeki nötrofilik infiltrasyonu açıklayabilir.[6]

İLİŞKİLİ DURUMLAR

Ürtikeryal vaskülit herhangi bir hastalıkla ilişkisiz, lokal bir hastalık olabileceği gibi sistemik bir hastalığın belirteci de olabilir. Bağ dokusu hastalıkları (özellikle SLE, Sjögren sendromu, sistemik skleroz, paraneoplastik dermatomiyozit) en sık eşlik eden hastalıklardır.[8] Alexander ve ark., Sjögren sendromlu hastaların %32'sinde ÜV görüldüğünü bildirmiştir.[28] Sjögren sendromunda ve esansiyel mikst kryoglobulinemide ürtiker benzeri bir döküntü görülebilir. Bu lezyonlar ürtikerden daha purpuriktir ve daha çok alt ekstremitelerde görülür, egzersizle tetiklenebilmeleri nedeniyle anaflaktoid pupura olarak isimlendirilmişlerdir. ÜV'li 132 hastayı içeren bir çalışmada Davis ve ark., hastaların %2'sinin SLE tanısı için kriterleri doldurduğunu, değerlendirme sadece hipokomplementemik olan hastalar üzerinden yapıldığında ise bu oranın %50'ye çıktığını bulmuştur.[6] SLE'li hastalar değerlendirildiğinde %17'sinin ürtiker benzeri lezyonları olduğu, şiddetli SLE'si olan hastaların ise %22'sinde ÜV benzeri lezyonların bulunduğu bildirilmiştir.[29,30] Ürtiker bazı yayınlarda yaygın SLE'nin bir semptomu olarak tanımlanmış, bazılarında ürtikeryal lezyonların SLE'nin sistemik tutulumunun belirteci olduğu ileri sürülmüştür.[29,30] ÜV'li hastaların bir kısmı lupus benzeri bir sendrom ve çoklu organ tutulumuyla başvurur.[25] Bunların %30'unda ANA pozitifliği ve direkt immün floresan incelemede birikim izlenir ancak anti-dsDNA antikorları ya da lupus eritematozus hücre preparat pozitifliği yoktur ve SLE için Amerikan Romatoloji Derneği kriterlerini de doldurmaz.[25,31] ÜV'nin SLE'si olan veya olmayan hastalarda bulunması iki hastalık arasında bir devamlılık olduğu, bir ucunda yalnızca ÜV'ye eşlik eden ürtiker, diğer ucunda ise SLE'ye eşlik eden ürtiker olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır.[25]

Ürtikeryal vaskülit, bazı enfeksiyonlara da eşlik edebilir; bunlar arasında başlıca hepatit B ve C olmak üzere, Ebstein-Barr virüs, Mycoplasma Pneumonia ve Lyme hastalığı bulunmaktadır.[6]

Ürtikeryal vaskülit paraneoplastik bir şekilde de ortaya çıkabilir. Eşlik ettiği bildirilen maligniteler arasında başlıca hematolojik maligniteler (en çok Hodgkin-dışı lenfomalar, monoklonal gamapatiler/miyelom, Castleman hastalığı, polisitemi) ve nadiren de solid organ tümörleri (akciğer, böbrek, kolon, nazofarenks karsinomları ve testiküler teratom) bulunur.[8]

Ürtikeryal vaskülitin nadir olarak bildirildiği beraberlikler ise inflamatuar barsak hastalığı, kryoglobulinemi ve amiloidozdur.[6]

Hipokomplementemik Ürtikeryal Vaskülit Sendromu

McDuffie ve ark. ile Agnello ve ark., hipokomplementemi ile ilişkili ÜV'ün rekürren eritematöz bazen hemorajik cilt lezyonları, düşük kompleman seviyeleri, anjiyoödem ve SLE-ilişkili sistemik belirtiler ile seyreden bir formunu Hipokomplementemik Ürtikeryal Vaskülit Sendromu (HÜVS) ismiyle ayrı bir antite olarak tanımlamışlardır.[6,26,32] HÜVS'un belirtileri SLE'ye benzer olduğundan bazı otörler HÜVS'un SLE'nin bir alttipi olduğunu ileri sürmektedirler.[24] HÜVS'un tanı kriterleri Schwartz ve ark. tarafından tanımlanmıştır.[33] Majör kriterler; 6 aydan uzun süren ürtiker ve hipokomplementemi, minör kriterler (en az 2 adet) ise biyopside dermal venülit, artralji veya artrit, üveit veya episklerit, hafif glomerulonefrit, rekürren karın ağrısı, veya C1q seviyesinde düşüklük (immündifüzyon yöntemiyle tespit edilen pozitif C1q presipitin testi). Diğer klinik bulgular anjiyoödem, obstrüktif akciğer hastalığı ve nörolojik tutulumdur. Dışlama kriterleri ise belirgin kryoglobulinemi (kryokrit>%1), yüksek anti-DNA titresi, yüksek ANA titresi, hepatit B antijenemisi, C1 esteraz inhibitör seviyesinde düşüklük veya kalıtsal kompleman eksikliğidir. Anjiyoödem hastaların yarısında görülür ve sıklıkla sendromun ilk belirtisidir. Hastaların yarısında KOAH ve %30'unda da göz tutulumu olur. Bu bulgular SLE'de pek görülmez.[6] ÜV'li hastalarda hipokomplementemi görülse de yukarıda sayılan kriterler bulunmadığı taktirde sadece HÜV olarak tanımlanmaları uygundur.

KLİNİK

Ürtikeryal vaskülitli hastalarda klasik olarak purpura ya da hiperpigmentasyon bırakarak iyileşen ürtikeryal plaklar bulunur (Resim 1). Bu plaklar ürtikere göre daha uzun süre kalır; birçok çalışmada plakların 24 saatten uzun süre kaldığı, çoğunun 48-72 saat sürdüğü bildirilmektedir. Lezyonlar ağrılı ya da hassastır, kaşıntılı da olabilir.[6] ÜV lezyonları ile ürtiker lezyonlarının ayırıcı özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde görülebilir, palpabl purpura gibi alt ekstremitelere yerleşme eğilimi göstermez.[6] Vazquez-Lopez ve ark., ÜV lezyonları ile sıradan ürtikeri birbirinden der-



RESİM 1: Ürtikeryal vaskülitli bir hastada ürtikeryal papüllerin yanında postinflamatuar hiperpigmentasyon izleniyor.

TABLO 1: Ürtikeryal vaskülit ve ürtikerin klinik özelliklerinin karşılaştırılması.*

Özellik	Ürtikeryal vaskülit	Ürtiker
Belirti	Ağrı, yanma, hassasiyet, kaşıntı	Kaşıntı
Lezyon süresi	24-72 saat	8-24 saat
Lezyon sonrası	Purpura veya pigmentasyon	Yok
Tutulum bölgesi	Her yer	Alt ekstremiteler

*Mark DP Davis'ten izin ile kullanılmıştır.[6]

moskopi ile ayrılabileceğini ve epidermis altında izlenen purpurik globüllerin varlığının ÜV'ü desteklediğini ileri sürmüşledir.[34] Ürtikeryal kabarıklığın ortasında diaskopi ile ortaya çıkan koyu kırmızı veya kahverengi makül de ÜV'ü destekleyen bir ipucudur. ÜV şüphesi olan hastanın lezyonunun işaretlenerek ne kadar süre kaldığının izlenmesi de klinikte yardımcı olur.[6,9]

Ürtikeryal vaskülitte ürtikeryal lezyonların yanı sıra, livedo retikülaris, eritema multiforme benzeri döküntü, çok nadiren de bül ve Raynaud fenomeni geliştiği bildirilmiştir. ÜV derin dermis ve submukozal dokudaki kapillerler ve postkapiller venülleri tuttuğunda anjiyoödemle seyredebilir ve olguların %42'sinde izlendiği bildirilmiştir.[6]

Ateş, artralji, halsizlik ve bitkinlik gibi konstitüsyonel semptomlar da ÜV'e eşlik edebilir ancak ateşin görülme oranı azdır (%10).[6]

Ürtikeryal vaskülitli hastaların birçoğunda kutanöz vaskülitlerdekine benzer şekilde hedef organ tutulumu şeklinde sistemik tutulum izlenebilir.[25] ÜV'nin en sık sistemik tutulum şekli; artrit/artralji, kabarıklık (hives) ve anjiyoödemle seyreden "AHA Sendromu"dur. Bu semptomlar emosyonel stres, anksiyete, egzersiz ve aşırı alkol tutulumu gibi durumlarda alevlenme gösterebilir.[6]

Daha önce de bahsedildiği gibi ÜV kompleman seviyelerine göre iki gruba ayrılır: normokomplementemik ÜV (NÜV) ve hipokomplementemik ÜV (HÜV). Bu iki tip birbirinden oldukça farklı klinik özellikler gösterir. HÜV, özellikle kadınlarda (%60-100) görülür, lezyonlar solunca yerinde purpura ya da hiperpigmentasyon bırakması ve SLE ile güçlü ilişkisinin bulunmasıyla NÜV'den ayrılır.[8] Hastaların %40-80'inde artralji, %71-78'inde ANA pozitifliği bulunur.[8,11,12,35] Ayrıca renal ve pulmoner tutulum da sıklıkla eşlik edebilir.[8,10-12,35] Buna karşılık NÜV'lü hastalarda sistemik tutulum çok nadirdir, sistemik bulgular ve ANA pozitifliği izlense de SLE kriterlerinin karşılayan olgulara nadiren rastlanır.[8,11,35] Prognozu ise HÜV'den daha iyidir. ÜV'li hastalarda ölüm pek beklenmemekle birlikte en sık neden pulmoner tutulumdur.[8,35] Her iki tip ÜV'de de en sık bulgu artralji ya da artritle seyreden eklem tutulumudur ve HÜV'de daha sık görülür. Sıklıkla periferal eklemleri tutuan gezici ve geçici bulgulara neden olur.[8,35] Kronik deformasyona neden olan sinovit ile seyreden Jaccoud artropatisi nadir olarak HÜV'lü hastalarda bildirilmiştir ve hastalarda kardiyak kapak hastalıkları ile ilişkili olabilir.[6] Bu hastalarda kardiyak muayene gereklidir. HÜV'lü hastalarda Jaccoud artropatisinden bağımsız olarak da kardiyak tutulum olabilir; rekürren perikardit, kapak hastalığı veya tamponat şeklinde ya da kalp kasında miyozit gelişebilir.[8] Akciğer tutulumu da özellikle sigara içen HÜV'lü hastalarda daha şiddetli olarak ortaya çıkar. En sık prezentasyon şekli KOAH olmakla birlikte plevral efüzyon, restriktif paternde ve çocuklarda pulmoner siderozis ve hemoraji şeklinde de bildirilmiştir.[8,10,14,19,27,35] Renal hastalık sıktır ve glome-

rülonefrit başta olmak üzere, interstisiyel nefrit ve nekrotizan vaskülit olarak da bildirilmiştir. Daha çok HÜV'lü hastalarda izlenir ve literatürde iki çocuk olgu da bildirilmiştir. nadir olgularda nefrotik sendrom, böbrek transplantasyonu ve ölüm bildirilmiştir.[8,10,11,12,18,19] Bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar sık ve özellikle HÜV'lü hastalarda görülmekle birlikte gastrointestinal kanama veya iskemiye sık rastlanmaz.[6,9] Nörolojik komplikasyonlar pek sık değildir ancak HÜV'lü hastalarda izlenebilir; psödotümor serebri, epilepsi, transvers miyelit, alt kranial sinir plasileri veya periferik nöropati şeklinde bulgu verebilir.[8] Konjunktivit, rekürren üveit, sklerit ve optik disk ya da retinal vaskülit de özellikle HÜV'lü hastalarda gözlenebilen nadir ancak şiddetli seyredebilen göz tutulumunun bulgularıdır.[8,35] HÜV'lü hastalarda çoklu sistem tutulumu olsa dahi doğrudan ÜV'e bağlı ölüm nadiren görülür.[6]

Normokomplementemik ürtikeryal vaskülitli hastaların çoğunda altta yatan bir hastalık bulunmamaktadır, sistemik bulgular azdır ve idiyopatik olarak değerlendirilirler.[24] Sistemik tutulum HÜV'lü hastalarda daha sıktır ve altta yatan bir hastalık olup olmamasından bağımsızdır.[24] Kompleman seviyesi düşüklüğü bir kez test etmekle ortaya çıkmayabilir, bu nedenle aralıklarla birkaç kez test edilmesi önerilmektedir. Az ya da hiç sistemik semptomu olmayan ancak hipokomplementemisi olan hastalar dikkatli bir şekilde izlenmelidir.[8]

HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNFLORESAN İNCELEME

Aktif lezyondan yapılan biyopsi ÜV tanısında altın standarttır.[6] Histopatolojik incelemede lökositoklastik vaskülit (LSV) izlenir ancak LSV'nin tanımlanmasında bir görüş birliği yoktur. Birçok otör LSV'nin endotelde şişme (özellikle venül endoteli), eritrosit ekstravazasyonu, lökosit çekirdeğinde parçalanma (lökositoklazi), venüllerin içinde ve etrafında fibrin depozitleri ve özellikle nötrofillerden oluşan bir perivasküler infiltrat gibi birçok özelliği olduğunu kabul etmektedir. Ancak ÜV tanısı için lezyonda lökositoklazi veya fibrin birikimlerinin bulunmasının minimal kriter olarak kabul edilmesi önerilmektedir.[6,10,36] Ayrıca hipokomplementemi varlığı ile nötrofilik infiltrat arasında da ilişki olduğu bildirilmektedir.[8,10,11,37] Aktif lezyonlardan yapılan direkt immünfloresan (DIF) incelemede hem NÜV hem de HÜV'lü hastaların yaklaşık %70-80'inde damarlar etrafında immünglobulin, kompleman veya fibrinojen birikimi izlenebilir.[6,8] IgG ve/veya C3 ile DIF pozitifliği özellikle HÜV'lü hastalarda daha sıktır.[10,11,37]

ÜRTİKERYAL VASKÜLİTLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Ürtikeryal vaskülit düşünülen hastada öncelikle tanı doğrulanmalı, sonra sistemik tutulum araştırılmalı ve altta yatan bir hastalık ya da ilişkili bir faktör olup olmadığı aydınlatılmalıdır. Tanıda ilk basamak erken lezyonlardan alınacak bir deri biyopsisi ve immünfloresan incelemedir.[6] Sistemik tutulum için ayrıntılı tetkik yerine semptomlara yönelik araştırma önerilir. Antikardiyolipin antikor ve anti-Ro pozitifliği hepatit C virüsü ile ilişkili ÜV ile ilişkili bulunmuştur.[38] Akciğer semptomları varsa akciğer grafisi çekilmesi veya solunum fonksiyon testi yapılması önerilir. Artralji varlığında direkt grafi çekilmelidir. ÜV'li hastalarda fizik muayene ve anamnez işaret etmediği taktirde malignite taraması yapılması önerilmemektedir.[39] Laboratuvar testlerinde sıklıkla ESR yüksekliği, hipokomplementemi (C3 ve C4), dolaşan immünkompleksler ve ANA pozitifliği saptanır.[6,25] ESR yüksekliği ÜV'nin şiddetiyle ya da sistemik tutulumu ile ilişkili değildir. [25] ÜV'li hastaya yaklaşım Tablo 2'de gösterilmektedir.

TABLO 2: Ürtikeryal vaskülitli hastaya yaklaşım.*

Tanının konulması	Erken lezyondan biyopsi
	Aktif lezyondan DIF
Sistemik hastalığın araştırılması	Hemogram
	ESH
	Üre
	Elektrolitler
	Kreatinin
	İdrar tetkiki
	Akciğer grafisi
	Karaciğer fonksiyon testleri
	Serum kompleman seviyeleri (C1q,C3, C4, CH50)
	Dolaşan immünkompleksler, immünglobulinler ve kryoglobulin
Anamneze göre özel testler	Ekokardiyografi
	Bronkoalveolar lavaj
	Pulmoner fonksiyon testleri
	Eklem ve iskelet grafileri
Şüpheli neden ve birliktelikler	ANA
	Anti-ds-DNA
	Anti-SS-A/SS-B
	Anti-fosfolipid antikorları
	Kryoglobulinler
	C1q presipitin
	C3 nefritik faktör
	Borrelia antikor titresi
	Hepatit B ve C serolojisi
	EBV için monospot testi

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; DIF: Direkt immünfloresan; EBV: Ebstein-Barr virüs.
*Mark DP Davis'ten izin ile kullanılmıştır.[6]

TEDAVİ

Ürtikeryal vaskülit tedavisi sıklıkla hastalığın şiddetine bağlı olarak belirlenir ve yalnızca deri tutulumu olan hastalar için antihistaminikler tedavide ilk seçenektir. Ancak antihistaminikler yalnızca semptom kontrolü sağlarlar ve immünkompleks birikimi ile ilişkili inflamasyonu kontrol altına alamaz ve hastalığın gidişatını değiştiremezler, bu nedenle genellikle diğer ilaçlarla kombine edilirler.[6]

Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülitli ya da sistemik hastalıkla ilişkili hastalarda sistemik steroidler tedavinin temelini oluşturur; genellikle 1 mg/kg prednizolon başlanır ve semptomlar baskılanınca doz kademeli olarak azaltılır. Hastalarda dozun düşülmesiyle sıklıkla relaps görülmesi nedeniyle steroid-koruyucu bir ajanla idame tedavisi gerekli olur.[22] Bu durumda dapson tek başına ya da diğer ajanlarla kombine olarak seçilecek ilk ilaçtır; özellikle SLE-benzeri tutulum gösteren ÜV hastalarında daha etkilidir.[8] Kolşisin ve hidroksiklorokin de etkili olabilecek diğer alternatiflerdir. Mikofenolat mofetil de etkilidir ve idame tedavisi olarak kullanılabilir. Metotreksat çok etkili olarak bildirilmese de bazı olgularda denenebilir. ÜV ve hepatit C birlikteyse interferon-alfa kullanılabilir. Diğer tedaviler arasında indometazin, siklosporin, azatioprin, pulse steroidle birlikte siklofosfamid, ritüksimab, IVIG, anakinra ve plazmaferez bildirilmektedir.[8]

PROGNOZ

Ürtikeryal vaskülit, gidişatı tam kestirilemeyen karmaşık bir hastalıktır. Hastalığın ortalama süresi 3-4 yıldır. İdiyopatik, normokomplementemik ÜV iyi prognozludur ve yapılan bir çalışmada 12 yıllık seyirde başka sistemik tutulum gelişmemiştir. Ancak HÜV ve HÜVS'de prognoz bu kadar iyi değildir ve mortalite ve morbiditenin en sık iki nedeni KOAH ve akut laringeal ödemdir.[6]

NÖTROFİLİK ÜRTİKERYAL DERMATOZ

Nötrofilik ürtikeryal dermatoz (NÜD), ürtikeryan döküntüye histopatolojik olarak nötrofilik bir infiltratın eşlik etmesiyle karakterize bir durumdur. İlk kez Peters ve Winkelmann tarafından 1985 yılında tanımlanan nötrofilik ürtikerin bir alt tipi olarak ortaya atılmıştır.[40,41] Yaklaşık 50 olgu bildirilmiştir.[5] Sıradan ürtiker ile ürtikeryal vaskülit arasında bir reaksiyon paternini temsil ettiği ileri sürülmüştür.[42] Deri lezyonları soluk kırmızı, yassı, kaşıntılı olmayan makül, papül veya plaklardan oluşur.[5] Lezyonlar genellikle pek kabarık veya ödemli değildir, anüler konfigürasyon göstermez ve 24 saat içerisinde geriler.[5] Histolojik incelemede interstisiyel ve perivasküler yoğun nötrofilik infiltrat bulunur ancak vaskülit ya da dermal ödem bulunmaz. Nötrofiller dermal kollajen lifleri arasında özgün lineer bir birikim gösterir; bazı olgularda nekrobiyotik izole kollajen lifleri de izlenebilir. Bu özelliklerle nötrofilden baskın kronik ürtikerden ayrılır. Dermal ödemin olmaması ile Sweet sendromundan, vaskülitin olmamasıyla da ürtikeryal vaskülitten ayrılır.[5] Hastaların çoğunda deri lezyonlarına ateş, artrit veya lökositoz ya da sedimentasyon yüksekliği gibi sistemik bulgular eşlik eder.[5] NÜD genellikle erişkin başlangıçlı Still hastalığı, lupus eritematozus, Schnitzler sendromu, paraproteinemi veya kalıtsal otoinflamatuar hastalık gibi bir sistemik hastalığa eşlik eder ve sistemik hastalıklarla güçlü birliktelik gösterdiğinden ayrı bir klinik öneme sahiptir.Lezyonlar kronik ve tekrarlayıcı bir seyir gösterir; tedaviye dirençlidir ve antihistaminiklere yanıtsızdır.[5] Tedaviye yanıt altta yatan hastalığa bağlıdır; özellikle Schnitzler sendromuna eşlik eden lezyonlar geleneksel tedavilere dirençlidir ancak IL-1 reseptör antagonisti anakinraya çok iyi yanıt verir.[5] NÜD'ün nozografik yeri halen tartışmalıdır ve ayrı bir hastalık değil muhtemelen farklı hastalıklara cevaben oluşan bir reaksiyon paterni olarak kabul edilecektir.[8]

ÜRTİKERYAL DERMATİT

Ürtikeryal dermatit (ÜD), Kossard ve ark. tarafından 2006 yılında tanımlanmış yeni bir antitedir. Kossard ve ark., ÜD'yi patologlar tarafından sık kullanılan "dermal hipersensitivite reaksiyonu"nun bir alt tipi olarak tanımlamış ve dermatolog ve patolog için tanısal ipuçlarının ürtikeryan görünüme eşlik eden dermal ekzematöz bir reaksiyon olduğunu belirtmişlerdir.[43] ÜD, klinikte 24 saatten uzun hatta günlerce sürebilen, çok kaşıntılı, yaygın, ekskoriye olmuş ürtikeryal papül ve plaklar ve skuamlanma gösteren ekzematöz lezyonlarla karakterizedir.[1, 43] Lezyonlar simetrik olup genellikle bilateral olarak proksimal ekstremitelere veya gövdeye yerleşirler. Bazen periferi skuamlı targetoid görünümde olabilirler. Hastaların ortalama yaşı 60'tır.[43,44] Klinik ayırıcı tanıya ürtiker, ürtikeryan vaskülit, papüler ürtiker, gebeliğin pruritik ürtikeryan papül ve plakları, dermatitis herpetiformis, viral ekzantemler, skabies, prebüllöz pemfigoid ve ilaç reaksiyonları girer.[43] Histopatolojik incelemede epidermiste minimal spongioz ve normal stratum korneum ile birlikte yüzeyel dermiste lenfosit ve eozinofillerden oluşan interstisiyel ve perivasküler inflamatuar reaksiyon izlenir.[43] Ürtikerde ise hem yüzeyel hem derin dermal damarlar çevresinde eozinofil, lenfosit ve yer yer nötrofil infiltras-

yonu izlenir. Ürtikeryal vaskülitte ise lökostiklazi ve damar hasarı olması, büllöz pemfigoidde eozinofilik spongioz ve dermoepidermal bileşkede eozinofiller bulunması ve papüler ürtikerde epidermis merkezinde inflamasyon ile yüzeyel ve derin dermiste lenfosit, eozinofil ve nötrofillerden oluşan infiltrat görülmesi ile ÜD'den ayrılır.[43] Patogenez hakkında yeterince veri olmamakla birlikte atopik dermatitte olduğu gibi geçici TH2 yanıtıyla başlayıp Th1 sitokinlerinin salınmasıyla devam eden bir inflamatuar süreç olabileceği düşünülmektedir. İdiyopatik olabileceği gibi, en çok ekzema, infestasyonlar ya da ilaç reaksiyonlarıyla ilişkilidir.[43] Hannon ve ark. serilerinde %10 hastada eşlik eden maligniteye rastladıklarından, dirençli ÜD olgularında kanser taraması yapılmasını önermektedirler.[44] ÜD, inatçı ve tedaviye dirençli bir seyir gösterebilir; topikal steroid ve antihistaminiklere yanıt vermez. Oral steroidler ve darbant UVB tedavisi gerekebilir ancak rekürrensler sıktır.[43]

KAYNAKLAR

1. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part I. Cutaneous diseases. J Am Acad Dermatol 2010;62(4):541-55.
2. Llamas-Velasco M, Fraga J, Requena L, Sánchez-Pérez J, Ovejero-Merino E, García-Diez A. [Neutrophilic urticaria or urticaria with predominantly neutrophilic inflammatory infiltrate: study of its clinical and histopathologic characteristics and its possible association with rheumatic disease]. Actas Dermosifiliogr 2012;103(6):511-9.
3. Grattan CEH. Urticaria and angioedema. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Scaheffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. New York: Elsevier; 2012. p.261-77.
4. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. Allergy 2013;68(6):816-9.
5. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2009;88(1):23-31.
6. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24(2):183-213.
7. Zuberbier T, Maurer M. Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34(1):141-7.
8. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. J Am Acad Dermatol 2010;62(4):557-70.
9. Black AK. Urticarial vasculitis. Clin Dermatol 1999;17(5):565-9.
10. 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):441-8.
11. Dincy CV, George R, Jacob M, Mathai E, Pulimood S, Eapen EP. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22(7):789-94.
12. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, Pasolini G, Venturini M, Sinico RA, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. Clin Exp Dermatol 2009;34(2):166-70.
13. Koch PE, Lazova R, Rosen JR, Antaya RJ. Urticarial vasculitis in an infant. Cutis 2008;81(1):49-52.
14. Yuksel H, Yilmaz O, Savas R, Kirmaz C, Sogut A, Ozalp S. Pulmonary hemosiderosis with normocomplementemic urticarial vasculitis in a child. Monaldi Arch Chest Dis 2007;67(1):63-6.
15. DeAmicis T, Mofid MZ, Cohen B, Nousari HC. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of a 12-year-old girl with systemic lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 2002;47(5 Suppl):S273-4.
16. Soylu A, Kavukçu S, Uzuner N, Olgaç N, Karaman O, Ozer E. Systemic lupus erythematosus presenting with normocomplementemic urticarial vasculitis in a 4-year-old girl. Pediatr Int 2001;43(4):420-2.
17. Cadnapaphornchai MA, Saulsbury FT, Norwood VF. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of a pediatric case. Pediatr Nephrol 2000;14(4):328-31.
18. Renard M, Wouters C, Proesmans W. Rapidly progressive glomerulonephritis in a boy with hypocomplementaemic urticarial vasculitis. Eur J Pediatr 1998;157(3):243-5.
19. Martini A, Ravelli A, Albani S, De Benedetti F, Massa M, Wisnieski JJ. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome with severe systemic manifestations. J Pediatr 1994;124(5 Pt 1):742-4.
20. Aboobaker J, Greaves MW. Urticarial vasculitis. Clin Exp Dermatol 1986;11(5):436-44.
21. Asherson RA, D'Cruz D, Stephens CJ, McKee PH, Hughes GR. Urticarial vasculitis in a connective tissue disease clinic: patterns, presentations, and treatment. Semin Arthritis Rheum 1991;20(5):285-96.
22. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. Clin Rev Allergy Immunol 2002;23(2): 201-16.
23. Dienstag JL, Rhodes AR, Bhan AK, Dvorak AM, Mihm MC Jr, Wands JR. Urticaria associated with acute viral hepatitis type B: studies of pathogenesis. Ann Intern Med 1978;89(1):34-40.
24. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2000;12(1):24-31.
25. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urticarial vasculitis. Int J Dermatol 1988;27(7):468-72.
26. McDuffie FC, Sams WM Jr, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. Mayo Clin Proc 1973;48(5):340-8.
27. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. Mayo Clin Proc 1982;57(4):231-8.
28. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Sjögren's syndrome: association of anti-Ro (AA-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperreactivity. Ann Intern Med 1983;98(2):155-9.
29. Bolla G, Disdier P, Verrot D, Swiader L, Andrac L, Harlé JR, et al. Acute transverse myelitis and primary urticarial vasculitis. Clin Rheumatol 1998;17(3):250-2.
30. O'Loughlin S, Schroeter AL, Jordan RE. Chronic urticaria-like lesions in systemic lupus erythematosus. A review of 12 cases. Arch Dermatol 1978;114(6):879-83.
31. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25(11):1271-7.

32. Agnello V, Ruddy S, Winchester RJ, Christian CL, Kunkel HG. Hereditary C2 deficiency in systemic lupus erythematosus and acquired complement abnormalities in an unusual SLE-related syndrome. Birth Defects Orig Artic Ser 1975;11(1):312-7.

33. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. Mayo Clin Proc 1982;57(4):231-8.

34. Vázquez-López F, Maldonado-Seral C, Soler-Sánchez T, Perez-Oliva N, Marghoob AA. Surface microscopy for discriminating between common urticaria and urticarial vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2003;42(9):1079-82.

35. Brown NA, Carter JD. Urticarial vasculitis. Curr Rheumatol Rep 2007;9(4):312-9.

36. Monroe EW. Urticarial vasculitis: an updated review. J Am Acad Dermatol 1981;5(1):88-95.

37. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS 3rd. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. J Am Acad Dermatol 1998;38(6 Pt 1):899-905.

38. Sanli H, Ozdemir E. Ig M class anticardiolipin antibody and anti-Ro/SS-A positivity in urticarial vasculitis associated with hepatitis C virus infection. Int J Dermatol 2002;41(12): 930-2.

39. Matthews KP. Chronic urticaria. In: Schocket AL, ed. Clinical management of urticaria and anaphylaxis. New York: Marcel Dekker, Inc; 1993. p.21-68.

40. Peters MS, Wİnkelmann RK. Neutrophilic urticaria. Br J Dermatol 1985;113(1):25-30.

41. Winkelmann RK, Wilson-Jones E, Smith NP, English JS, Greaves MW. Neutrophilic urticaria. Acta Derm Venereol 1988;68(2):129-33.

42. Toppe E, Haas N, Henz BM. Neutrophilic urticaria: clinical features, histological changes and possible mechanisms. Br J Dermatol 1998;138(2):248-53.

43. Kossard S, Hamann I, Wilkinson B. Defining urticarial dermatitis: a subset of dermal hypersensitivity reaction pattern. Arch Dermatol 2006;142(1):29-34.

44. Hannon GR, Wetter DA, Gibson LE. Urticarial dermatitis: clinical features, diagnotic evaluation and etiologic associations in a series of 146 patients at Mayo Clinic (2006-2012). J Am Acad Dermatol 2014;70(2):263-8.