



Urticariële vasculitis

D.M.W. Balak

Urticariële vasculitis is een zeldzame kleinevatenvasculitis gekenmerkt door urticariële huidafwijkingen die langer dan 24 uur persisteren en die histopathologisch tekenen van een leukocytoclastische vasculitis vertonen. [1] Voor het stellen van de diagnose urticariële vasculitis is clinicopathologische correlatie daarom essentieel. Urticariële vasculitis onderscheidt zich van andere urticariële aandoeningen door een potentieel ernstig ziektebeloop met betrokkenheid van meerdere orgaansystemen en een overlap met systemische lupus erythematoses (SLE). Daarom is het voor de dermatoloog van belang om urticariële vasculitis te herkennen en te onderscheiden van frequenter voorkomende dermatosen die zich presenteren met urticaria. [2] In dit artikel wordt een praktisch overzicht gegeven van urticariële vasculitis.

CLASSIFICATIE

Urticariële vasculitis wordt op basis van het serumcomplement ingedeeld in een normocomplementaire en een hypocomplementaire subvorm (tabel 1). Dit onderscheid is klinisch relevant omdat een verlaagd complement kan wijzen op een ernstigere ziekte en een grotere kans op betrokkenheid van meerdere organen. In sommige artikelen wordt een derde groep onderscheiden: het hypocomplementaire urticariëlevasculitisyndroom (HUVS), ook wel mcduffiesyndroom genoemd. Dit syndroom wordt gedefinieerd als een ziekte duur van minimaal zes maanden, een verlaagd serumcomplement met aanwezigheid van anti-C1q-antistoffen, histopathologische tekenen van leukocytoclastische vasculitis en betrokkenheid van een of meerdere orgaansystemen. [2] HUVS vertoont een overlap met SLE.

In het dermatologieaddendum van de 2012 *International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides* wordt hypocomplementaire urticariële vasculitis geschaard onder de immuuncomplexgemedieerde kleinevatenvasculitiden met mogelijk systemische vasculitisbetrokkenheid. [3,4] In deze classificatie wordt hypocomplementaire urticariële vasculitis ook beschreven als een anti-C1q-vasculitis, hoewel bij de helft van deze patiënten geen anti-C1q-antistoffen kunnen worden aangetoond. Hypocomplementaire urticariële vasculitis

kan tevens voorkomen zonder multi-orgaanbetrokkenheid, maar heeft in dat geval relatief vaker een associatie met auto-immuunaandoeningen zoals SLE. Normocomplementaire urticariële vasculitis wordt in de 2012 *Chapel Hill*-classificatie ingedeeld bij de cutane kleinevatenvasculitiden die beperkt zijn tot de huid en die in de regel niet gepaard gaan met een verhoogd risico op systemische orgaanbetrokkenheid. Normocomplementaire urticariële vasculitis komt vaker voor dan de hypocomplementaire vormen en heeft meestal een gunstig ziektebeloop. De gemiddelde ziekte duur bij normocomplementaire urticariële vasculitis ligt rond de drie jaar. [5]

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologische studies naar urticariële vasculitis zijn spaarzaam. Een Amerikaanse studie rapporteerde een incidentie van 0,5 per 100.000 persoonsjaren. [6] Urticariële vasculitis komt voornamelijk voor bij vrouwen; 60-80% van de gevallen is vrouw. Typisch doet urticariële vasculitis zich voor op middelbare leeftijd; de mediane leeftijd is 45 jaar. [6] Op de kindleeftijd komt urticariële vasculitis zeer zelden voor. Van belang voor de dermatologische dagelijkse praktijk is dat de prevalentie van urticariële vasculitis in de populatie van patiënten met chronische urticaria wordt geraamd op 5%. Sommige studies noemen echter hogere prevalenties tot 27%. [7]

Tabel 1. Overzicht van de subtypes van urticariële vasculitis.

	Prevalentie	Complement (C3, C4, CH50)	Systemische betrokkenheid	Overlap met SLE
Normocomplementaire urticariële vasculitis	+	=	-	-
Hypocomplementaire urticariële vasculitis (anti-C1Q-vasculitis)	-	↓	+/-	+/-
Hypocomplementair urticariëlevasculitisyndroom (HUVS)	-	↓	++	+

Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Allergologie, UMC Utrecht

PATHOGENESE

Centraal in de pathogenese van urticariële vasculitis is een type 3-hypersensitiviteitsreactie waarbij immuuncomplexen worden gevormd. [1] Immuuncomplexen ontstaan door binding van lichaamsvreemde antigenen met daartegen gerichte antistoffen. Het neerslaan van immuuncomplexen in de huid leidt tot activatie van complementfactoren zoals C3a en C5a. Door overmatig complementverbruik kan bij urticariële vasculitis een verlaagd complement in het serum gevonden worden. Complementactivatie zorgt onder meer voor mestceldegranulatie en chemotaxis van neutrofiële granulocyten. Deze ziekteprocessen resulteren uiteindelijk in vaatschade en orgaanschade.

ETIOLOGIE

Urticariële vasculitis kent net als andere vormen van cutane kleinevatenvasculitiden een brede lijst van mogelijke oorzaken, waaronder geneesmiddelen, infecties, auto-immuunaandoeningen en maligniteiten (tabel 2). [1] Het merendeel van urticariële vasculitis is echter idiopathisch.

KLINISCHE MANIFESTATIES

Klinisch uit urticariële vasculitis zich primair met urticariële huidafwijkingen die lichtrood tot livedo gekleurd zijn. In tegenstelling tot andere vasculitiden zijn urticariële vasculitislaesies niet preferentieel gelokaliseerd op de onderbenen; vaak is er sprake van een gegeneraliseerd huidbeeld met een symmetrische distributie. De urticariële vasculitislaesies onderscheiden zich van chronische urticaria door een bestaansduur langer dan 24 uur; meestal zijn individuele laesies na 3-4 dagen weggetrokken. Daarnaast geeft urticariële vasculitis eerder een brandende en pijnlijke sensatie dan pruritus; de huidafwijkingen kunnen echter ook jeuken of zelfs asymptomatisch zijn. Een ander onderscheidend punt is dat urticariële vasculitishuidafwijkingen wegtrekken met achterlating van een blauwe tot bruinige verkleuring. Deze residuale hyperpigmentatie ontstaat door kleine puntbloedingen in de huid.

Dermoscopisch kunnen deze zichtbaar zijn als purpurische dots op een oranjebruine vlekkerige achtergrond. Dit dermatoscopisch patroon is onderscheidend van het beeld dat waargenomen wordt bij 'gewone' urticaria. [7] Ook met diascopie zouden purpura kunnen worden waargenomen. [2,5]

Andere huidafwijkingen passend bij een urticariële vasculitis zijn purpura, erythema multiformeachtige huidafwijkingen en angio-oedeem, die voorkomen bij circa 40% van de gevallen. Minder frequent voorkomende uitingen van urticariële vasculitis zijn livedo reticularis, bullae, cutane necrose, ulceratie, raynaudfenomeen en larynxoedeem. [1,2,5]

De orgaansystemen die betrokken kunnen zijn bij urticariële vasculitis zijn zeer divers (tabel 2). Vooral bij de hypocomplementaire vormen van urticariële vasculitis moet men beducht zijn op systemische manifestaties. Aanvullend laboratoriumonderzoek met bloedbeeld, ontstekingsparameters, lever- en nierfunctie, urinesediment en -complement lijkt minimaal aangewezen wanneer de diagnose urticariële vasculitis is vastgesteld. Additioneel aanvullend onderzoek (onder andere hepatitisserologie, auto-immuunserologie en beeldvormend onderzoek) dient op indicatie ingezet te worden.

HISTOPATHOLOGIE

Een belangrijk criterium voor het stellen van de diagnose urticariële vasculitis is het aantonen van een leukocytoclastische vasculitis. Het complete histopathologisch beeld van een leukocytoclastische vasculitis (onder andere leukocytair perivascular ontstekingsinfiltraat, erythrocytenextravasatie, leukocytoclasie en fibrinoïde necrose van de vaatwand) wordt niet in alle gevallen teruggevonden in het histopathologisch onderzoek. De histopathologische kenmerken zijn namelijk sterk afhankelijk van de bestaansduur van de laesie. In latere fases van urticariële vasculitis is met name een lymfocytair infiltraat met enkele granulocyten aanwezig. Een extra com-

Tabel 2. Overzicht van kenmerken van urticariële vasculitis.

Epidemiologische kenmerken	Vrouw
	Middelbare leeftijd
Histopathologische kenmerken	Tekenen van leukocytoclastische vasculitis
	Dermaal neutrofiel ontstekingsinfiltraat
Veronderstelde pathogenese	Immuuncomplexvorming
	Complementactivatie
	Mestceldegranulatie
	Neutrofiële granulocytenactivatie
Oorzaken	Idiopathisch
	Infecties (o.a. hepatitis)
	Geneesmiddelen (o.a. NSAIDs, methotrexaat, etanercept)
	Auto-immuunaandoening (o.a. SLE, M. Sjögren)
	Maligniteit
Huidafwijkingen	Urticariële huidafwijkingen (jeukend/pijnlijk en > 24 uur persisterend)
	Residuale blauw/bruine hyperpigmentatie
	Angio-oedeem
	Purpura
Mogelijke laboratoriumafwijkingen	Verlaagd complement (C3, C4, C1q)
	Anti-C1q-antistoffen
Mogelijke systemische orgaanbetrokkenheid	Gewrichten (arthritis, artralgie)
	Nieren (o.a. glomerulonefritis)
	Longen (emfyseem, COPD, astma)
	Hart (o.a. pericarditis)
	Ogen (o.a. uveïtis, episcleritis)
	Gastro-intestinale klachten (o.a. abdominale pijn, nausea, diarree)
	Centraal zenuwstelsel (o.a. pseudotumor cerebri, perifere neuropathie, myelitis)
	Therapeutische opties
	Antihistaminica
	Systemische corticosteroïden
Hydroxychloroquine	
Colchicine	
Dapson	
Orale immunosuppressiva (o.a. methotrexaat, azathioprine)	
Omalizumab	
Rituximab	
Plasmaferese	

plicerende factor is dat er een histopathologische overlap bestaat tussen chronische urticaria en urticariële vasculitis. [2] Dit maakt dat het essentieel is om bij voorkeur een huidafwijking met een aanwezigheidsduur tussen de 12 en 24 uur te bioteren – hierbij is er een grotere kans om een leukocytoclastische vasculitis aan te tonen. Voor het stellen van de diagnose urticariële vasculitis moet minimaal sprake zijn van endotheelschade en fibrinoïde necrose. Meer uitgesproken histopathologische afwijkingen en ook de aanwezigheid van een diffuus dermaal neutrofiel ontstekingsinfiltraat correleren met ernstigere vormen van urticariële vasculitis. Direct immunofluorescentieonderzoek (DIF) kan immunoglobuline (IgM, IgG), complement (C3, C4) en/of fibrinogeen aantonen als deposities in de vaatwand of bij de dermale-epidermale junctie. In ongeveer 70% van de gevallen van urticariële vasculitis is het DIF positief.

LABORATORIUMAFWIJINGEN

Urticariële vasculitis kan geassocieerd zijn met verschillende laboratoriumafwijkingen, met name een verlaagd complement (C3, C4, CH50). Daarnaast kan het zich uiten met een verhoogde bezinking en positieve antinucleaire antistoffen (ANA). [6] Tevens kunnen autoantistoffen tegen C1q worden aangetoond bij urticariële vasculitis. Echter, deze autoantistoffen zijn niet specifiek voor urticariële vasculitis. Een positieve anti-C1q-titer kan onder andere worden gezien bij SLE.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Belangrijke voor de differentiële diagnose bij urticariële vasculitis zijn chronische urticaria en bepaalde auto-inflammatoire syndromen, waaronder het schnitzlersyndroom en de cryopyrinegeassocieerde periodieke syndromen zoals muckle-wellsyndroom. Andere mogelijkheden voor de differentiële diagnose zijn dermatosen die zich kunnen presenteren met urticaria-achtige huidafwijkingen zoals morbus Sweet, erythema multiforme, prodromaal bulleus pemfioïd en lupus erythematoses tumidus. [6]

BEHANDELOPTIES

De behandeling van urticariële vasculitis is onder meer afhankelijk van de ernst van de huidafwijkingen en de mate van systemische betrokkenheid. De bewijskracht voor alle therapieën die beschreven zijn voor urticariële vasculitis is laag en voor het merendeel gebaseerd op casereports of caseseries. [7,10] Bij milde vormen van urticariële vasculitis kunnen orale antihistaminica ingezet worden; bij ernstigere vormen zijn systemische corticosteroiden (tot 1 mg/kg lichaamsgewicht) aangewezen als behandeling. Alternatieve en steroidsparende behandelopties zijn onder meer orale immunosuppressiva (bijvoorbeeld azathioprine), immunomodulators (bijvoorbeeld hydroxychloroquine) en biologics (bijvoorbeeld omalizumab).

CONCLUSIES

Urticariële vasculitis is een zeldzame vorm van kleinevaten-vasculitis die zich presenteert voornamelijk bij vrouwen van middelbare leeftijd met langer dan 24 uur persisterende urticariële huidafwijkingen en een leukocytoclastische vasculitis. De ziekte-ernst is variabel en met name de varianten met een

verlaagd complement kunnen geassocieerd zijn met systemische betrokkenheid van meerdere organen en een ernstiger ziektebeloop. Het onderscheiden van andere urticariële dermatosen en clinicopathologische correlatie is essentieel voor het stellen van de diagnose urticariële vasculitis.

LITERATUUR

1. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of urticaria: Urticarial vasculitis and autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1162-70.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Urticariële vasculitis is een zeldzame kleinevatenvasculitis gekenmerkt door urticariële huidafwijkingen die langer dan 24 uur persisteren en die histopathologisch tekenen van een leukocytoclastische vasculitis vertonen. De ziekte-ernst is variabel en vooral de varianten met een verlaagd complement kunnen geassocieerd zijn met systemische betrokkenheid van meerdere organen en een ernstiger ziektebeloop. Daarom is het voor de dermatoloog van belang om urticariële vasculitis te herkennen en te onderscheiden van frequenter voorkomende dermatosen die zich presenteren met urticaria. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van urticariële vasculitis.

TREFWOORDEN

urticariële vasculitis – kleinevatenvasculitis – urticaria – leukocytoclastische vasculitis – SLE – complement – auto-inflammatoire syndromen

SUMMARY

Urticarial vasculitis is a rare small-vessel vasculitis that is characterized by urticarial skin lesions that persist longer than 24 hours and that show histopathologic signs of a leukocytoclastic vasculitis. The disease severity of urticarial vasculitis can vary significantly. The forms of urticarial vasculitis accompanied by a hypocomplementemia are associated with a higher risk for systemic involvement and severe disease. It is therefore of clinical relevance to recognize and distinguish urticarial vasculitis from other urticarial diseases that occur more frequently. In this article an overview of urticarial vasculitis is given.

KEYWORDS

urticarial vasculitis – small-vessel vasculitis – urticaria – leukocytoclastic vasculitis – SLE – complementemia – autoinflammatory syndromes

CORRESPONDENTIEADRES

Deepak Balak

E-mail: d.m.w.balak@umcutrecht.nl