

ואסקוליטיס נמקית בעור עם דימום נרחב ממערכת העיכול לאחר נטילת נפרוקסן

אמיר חורב¹
אוהד עציון²
סימה הלוי¹

תקציר:

ואסקוליטיס נמקית (Necrotizing vasculitis) בעור נגרמת על פי רוב עקב זיהום או חשיפה לתרופה. למרות שלעיתים המחלה מוגבלת לעור בלבד, ואסקוליטיס של כלי הדם בעור עלולה לבשר על מעורבות מערכתית חמורה, שעלולה לגרום אף לתמותה. לנוכח זאת, נודעת חשיבות גדולה לאבחון המחלה, לזיהוי מעורבות מערכתית ולטיפול. מובאת במאמר זה פרשת חולה בן 58, אשר הופיע עם חום מערכתי, ותפרחת מפושטת בגו ובגפיים שפיתח יומיים לאחר שטופל בטבליות נפרוקסן (Naproxen). ההסתמנות הקלינית וההיסטולוגית הדגימו ואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית נמקית בעור. במהלך המחלה, תוך טיפול בקורטיקוסטרואידים מערכתיים, נצפו שני אירועים של דימום ניכר ממערכת העיכול העליונה. במאמר זה נדונים הגורמים האטיולוגיים והמנגנונים האפשריים הן להתפתחות התפרחת בעור והן לדימום ממערכת העיכול.

¹המחלקה לרפואת עור ומין
²המכון לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד,
מרכז רפואי אוניברסיטאי סורוקה, הפקולטה
למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב,
באר שבע

ואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית; ואסקוליטיס מערכתית; ארגמנת הנוך-שנלין; ואסקוליטיס מתרופות; נפרוקסן.
Leukocytoclastic vasculitis; Systemic vasculitis; Henoch Schonlein purpura; Drug induced vasculitis; Naproxen

מילות מפתח:
KEY WORDS

התפרחת עלולה לכלול נגעי נמק והתכייבויות, ואז האבחנה היא של ואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית נמקית. הנגעים בעור הם לעיתים אי תסמיניים, אך לעיתים מלווים בתחושת צריבה, גרד או כאב. המעורבות המערכתית עלולה להתבטא בחום, בחולשה, באיבוד משקל, בכאבי מפרקים או שרירים, בדלקת מפרקים, בכאבי בטן, בשלשול, בצואה דמית, בליחה דמית ובשיעור. הטיפול בוואסקוליטיס של העור משתנה בהתאם לחומרת המחלה. בחולים שמצבם קל, עם תפרחת מקומית בעור, אפשר לתת טיפול מקומי או תסמיני בלבד (קורטיקוסטרואידים מקומיים, נוגדי היסטמינים), ואילו בחולים שמצבם קשה יותר, עם תפרחת מפושטת או מכוּבּת, הטיפול המקובל הוא בקורטיקוסטרואידים מערכתיים (עד למינון של 1 מ"ג/ק"ג ביום) [4]. בחולים עם ואסקוליטיס נשנית בעור או כזו שאינה מגיבה לטיפול קורטיקוסטרואידים מערכתיים, ניתן להוסיף טיפול בתרופה המדכאת את מערכת החיסון (אימונוסופרסיבית), כגון Azathioprine (עד למינון של 2 מ"ג/ק"ג ביום) [5]. להלן מובאת פרשת חולה עם ואסקוליטיס נמקית בעור המלווה בדמם של מערכת העיכול.

מפרשת החולה

החולה, גבר בן 58 שנה, יליד ישראל, לוקה בסכיזופרניה וחוסה במוסד פסיכיאטרי. לא ניתן היה לקבל אנאמנזה רפואית מלאה ומפורטת. על פי רישומים רפואיים החולה ללא רגישות ידועה לתרופות ומטופל קבוע, במשך שנים, בטבליות ליתיום ואולנזפיין (Olanzapine). בחשד לאוסטוארטריטיס הוחל טיפול בכדורי נפרוקסן, ויומיים לאחר מכן פיתח החולה תפרחת בגפיים התחתונות. התפרחת התפשטה, ובעקבות זאת אושפז החולה במחלקת עור ומין. בהתקבלותו למחלקה נמדד חום מערכתי 38.6 מ"צ. בבדיקת העור נצפתה תפרחת מפושטת, סימטרית, עם מעורבות בולטת של הגפיים התחתונות ומעורבות פחותה של העכוזים, הבטן,

הקדמה

ואסקוליטיס (Vasculitis) היא דלקת של כלי הדם העלולה לפגוע בכל מערכת איברים בגוף. האטיולוגיה יכולה להיות אידיופתית או משנית לתרופה, זיהום, ממאירות או מחלה דלקתית מערכתית. למרות שלעיתים המחלה מוגבלת לעור בלבד, עלולה ואסקוליטיס של כלי הדם בעור לבשר על מעורבות מערכתית חמורה, שעלולה לגרום אף לתמותה. לכן, נודעת חשיבות גדולה לאבחון המחלה, לאיתור הגורמים האטיולוגיים, לזיהוי מעורבות מערכתית ולטיפול.

ההסתמנות ההיסטולוגית הקלאסית של ואסקוליטיס כוללת נמק פיברינואידי של דפנות כלי הדם הפגועים ואקסטראווציה של תאי דם אדומים. "ואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית" היא מונח קליני-פתולוגי המיועד לתיאור תת-סוג של ואסקוליטיס ומתייחס לוואסקוליטיס של כלי הדם הקטנים בעור. בסוג זה של ואסקוליטיס ניתן למצוא (בנוסף לממצאים שתוארו) תסנין ניטרופילי בכלי הדם הקטנים ואבק גרעיני (Leukocytoclasia).

המנגנון להיווצרות ואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית אינו ברור דיו. בתהליך המחלה קיימים מכלולים חיסוניים השוקעים בדפנות כלי הדם [1], מפעילים את מערך המשלים וגורמים לפגיעה בתאי האנדותרל.

ואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית פוגעת בשני המינים בצורה שווה. בנוסף, למרות שמחלה זו עלולה לפגוע בכל הגילאים, היא שכיחה יותר באוכלוסיית המבוגרים [2], בעוד שרק 10% מהנפגעים הם ילדים [3].

המאפיין הבולט של ואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית הוא ארגמנת הניתנת למישוש (Purpura palpable) בקוטר של 1-3 מ"מ, המתמזגת לעיתים לרבדים בעלי מאפיין דומה. תפרחת זו ממוקמת לרוב על פני פלג הגוף התחתון. נגעים טיפוסיים נוספים הם: חזיונות (פפולות) ארימתטוטיות, קשריות ונגעי חרלת (Urticaria).

תמונה 1:

תפרחת טימטרית הממוקמת על פני הגפיים התחתונים, העכוזים והאמות, אשר מורכבת מחזזיות (פפולות) ומרבדים ארגמניים הניתנים למישוש - מרביתם מכויבים, ומשלפוחיות.



לצורך ברור האטיולוגיה לוואסקוליטיס בפרשת החולה הנוכחי, הוא עבר סדרת בדיקות מקיפה. אולם למעט זיהום בדלקת כבד B, לא הודגמה עדות למחלות זיהומיות אחרות, ממאירות, או למחלות דלקתיות, כולל פארא-פרוטיינמיה, שעשויות היו להוות גורם אטיולוגי להתפתחות מחלת הוואסקוליטיס שבה לקה.

הקשר שתואר בין ואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית לבין זיהום בדלקת כבד B [6] שנוי במחלוקת ואינו חד־משמעי, ולכן הוא פחות סביר בפרשת חולה זה.

כאטיולוגיה אפשרית לתסמיני החולה הועלתה גם האפשרות של ארגמנת מסוג הנוך־שנלין (Henoch Schonlein purpura). מחלה זו, העלולה להתבטא הן בתפרחת מסוג ארגמנת הניתנת למישוש והן בדימום מדרכי העיכול, היא הסיבה השכיחה ביותר לוואסקוליטיס בגיל הילדות (גילאים 4-7) [7] ואינה שכיחה במבוגרים [8]. קיימים דיווחים בספרות הרפואית על הקשר בין ארגמנת מסוג הנוך־שנלין לבין כיב בתריסריון [9]. רמה גבוהה של IgA בדם ונוכחות משקעי IgA בעור הן ממצאים המחשידים למחלה. בפרשת החולה הנוכחי נצפתה אומנם רמה גבוהה של IgA בדם. אולם גילו המבוגר והיעדר

גבות הידיים והאמות. התפרחת הייתה מורכבת מחזזיות ומרבדים ארגמניים הניתנים למישוש, שקוטרם נע מראש סיכה ועד לקוטר של 15 ס"מ - מרביתם מכויבים. כן נצפו שלפוחיות עם תוכן דמי ובצקת גומתית +4 ברגליים (תמונות 2,1). לנוכח חסר באנאמנה, לא ברור היה האם התפרחת לוותה בתלונות נוספות כגון גרד, צריבה או כאבי מפרקים.

בביופסיה מחזזית (פפולה) ארגמנתית הודגמו אפידרמיס נמקי, וכן ואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית (Leukocytoclastic vasculitis) עם מעורבות כלי הדם הקטנים במקלעות (פלקסוסים) השטחיות והעמוקות, הן בדרמיס והן ברקמת השומן. בנוסף נצפו אאוזינופילים אחדים בדרמיס. בבדיקה אימונופלווארסצנטית ישירה של העור הנגוע לא הודגמה שקיעת מכלולים חיסוניים.

בדיקות מעבדה: נוסחת תאי הדם פורשה כתקינה, שקיעת הדם הייתה מוחשת: 76 לשעה, בבדיקת ערכים כימיים של הדם הודגמה היפואלבומינמיה 2.2 ג'ד"ל, ותפקודי קרישה (PT-INR) פורשו כתקינים. בירור נוסף שכלל: ANA, RF, C3, C4, c-ANCA, p-ANCA cryoglobulin cryofibrinogen assay - פורש כתקין או שלילי. רמות אימונוגלובולינים בדם (IgM, IgG) היו תקינות, אך רמת IgA בדם הייתה גבוהה מהטווח התקין: 483 מ"ג/ד"ל. רמת C reactive protein הייתה מוגברת - 2.2 מ"ג/ד"ל. בדיקות למחלות זיהומיות שכללו: anti-streptolysin O, משטח גרון, וכן בדיקות סרולוגיות ל: Epstein Bar virus, Cytomegalo virus, Mycoplasma pneumoniae, Ureoplasma, Chlamydia, Hepatitis C virus, Venereal disease research laboratories test, Treponema pallidum hemagglutination assay - פורשו כולן כשליליות. בבדיקה סרולוגית ל- Hepatitis B virus נמצאו Anti HBsAg חיוביים. בבדיקת שתן כללית ובתרבות לא היו ממצאים מיוחדים. בדיקה לסמני סרטן שכללה: Alpha fetoprotein, CEA, PSA, CA-19-9

הוחל טיפול בטבליות פרדניזון במינון יומי של 60 מ"ג, וכעבור שמונה ימי טיפול הועלה המינון ל- 80 מ"ג ליום, לנוכח חוסר שיפור קליני מספק והתפתחות נגעים חדשים. יממה לאחר מכן נצפו הקאות נשנות, בתחילה עם תוכן קיבה, ובהמשך הקאות דמיות נרחבות. הופסק כל טיפול בדרך פומית, הוכנס צינור ונצפה תוכן דמוי Coffee ground. החולה עבר גסטרוסקופיה דחופה שהודגם בה כיב בתריסריון, עם דימום פעיל וניכר במערכת העיכול העליונה. שבוע לאחר מכן חל אירוע נוסף של דימום נרחב ממערכת העיכול העליונה; הפעם, בבדיקת גסטרוסקופיה נשנית לא הודגם כיב. החולה הועבר להמשך השגחה במחלקה לכירורגיה. במהלך שהייתו במחלקה, פיתח החולה דלקת ריאות קשה דו־צדדית, ובצינול בית החזה נצפו תסנינים גדולים דו־צדדיים. החולה הועבר להמשך טיפול במחלקה פנימית, שם פיתח כשל נשימתי והונשם, אך כעבור יממה נפטר. לא בוצעה נתיחה שלאחר המוות.

דיון

הובאה במאמר זה פרשת חולה עם תפרחת בעור, שכללה חזזיות (פפולות) ורבדים ארגמנתיים הניתנים למישוש, שלפוחיות עם תוכן דמי וכיבים. התפרחת אובחנה קלינית והיסטולוגית כוואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית נמקית. בנוסף לממצאים בעור, לקה החולה גם בתסמינים מערכתיים שכללו חום מערכתי ודימום נרחב מדרכי העיכול העליונות.

הגורמים לוואסקוליטיס רבים ומגוונים, וכוללים בין היתר תרופות, זיהומים שונים, ממאירויות ומחלות דלקתיות מערכתיות.

תמונה 2:

במבט מקרוב, ניתן להתרשם משלפוחית עם תוכן דמי, מארגמנת הניתנת למישוש ומנמק.



נוכחות משקעי IgA בבדיקת אימונופלוואורסנציה ישירה שנלקחה מהעור, מצביעים על סבירות נמוכה של אבחנה זו.

אטיולוגיה אפשרית נוספת לתסמיני החולה היא נטילת תרופות. בפרשת החולה הנדון, שתיים מבין התרופות שנטל דווחו בספרות הרפואית כגורמות לוואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית: נפרוקסן (Naproxen) [10-12], הנלקח במשך יומיים, ואולנזפין [13], הנלקח במשך שנים. תקופת הסמיות (Latent period) הממוצעת להתפתחות ואסקוליטיס מתרופות (פרק הזמן מנטילת התרופה ועד הופעת התסמינים) נעה בין שבוע לשלושה שבועות. לנוכח זאת, אין זה סביר שהתרופה אולנזפין, שניטלה על ידי החולה

במשך שנים, היא הגורם לוואסקוליטיס, ולכן התרופה החשודה היא נפרוקסן.

נפרוקסן היא תרופה השייכת לקבוצת התרופות נוגדות הדלקת שאינן סטרואידים – Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs); דווח על קבוצת תרופות אלו, שהיא גורמת למגוון תגובות בעור. תגובות אלו נדירות יחסית ודווחו רק ב-1%-3% מהנוטלים תרופות אלו [41]. התגובות שדווחו כוללות תפרחות עקב רגישות לאור (פוטוסנסיטיביות), תפרחות חרלת (אורטיקריה), ספחת (פסוריאזיס), פוסטולוזיס תפרחתית ממושטת חדה (Acute generalized exanthematous pustulosis) ותפרחות מסכנות חיים, כגון תסמונת סטיבנס-ג'ונסון (Stevens-Johnson syndrome) ונמק אפידרמי רעלני (Toxic epidermal necrolysis) [14-16]. דווח בספרות הרפואית על נפרוקסן כגורם לוואסקוליטיס של העור [10-12]. בחולים אלה, בדומה לפרשת החולה שהובא במאמר זה, כללה התפרחת בעור נגיעים ארגמנתיים ונמק, ולוותה בתסמינים מערכתיים. התסמינים המערכתיים שדווח עליהם כללו בין היתר חום, ניורופתיה ומעורבות הכליות. כאשר הותקנה ביופסיה של העור, נצפתה ואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית, בדומה לממצא ההיסטולוגי בפרשת החולה הנוכחי. תקופת הסמיות (החביון) שדווחה במרבית החולים הייתה שלושה עד שישה ימים – בדומה לתקופת הסמיות המיוחסת לתרופה נפרוקסן בפרשת החולה הנוכחי. לנוכח כל האמור לעיל, קיימת סבירות גבוהה לכך שהתרופה נפרוקסן היא הגורם לוואסקוליטיס בפרשת חולה זה.

במהלך אשפוזו של החולה חלו שני אירועים של דימום נרחב ממערכת העיכול העליונה. המנגנון להופעת דימום זה אינו ודאי. מחד גיסא, ייתכן שהדימום היה תוצאה של ואסקוליטיס מערכתית שכללה את העור ואת מערכת העיכול. ההסתמנות הקלינית של ואסקוליטיס מערכתית המערבת את מערכת העיכול נובעת מאיסכמיה מזנטרית. כאשר מהלך המחלה חד, התלונות השכיחות כוללות: כאבי בטן, הקאה דמית, שלשול, דמם טרי מהחלחולת (רקטום) או שחרה (מלנה). ביטויים נדירים יותר הם חסימת המעי הדק על רקע היצריות, התפשלות המעי ודמם נרחב מדרכי עיכול משני לקרע של מפרצת עורקית [17]. מאידך, ייתכן כי המנגנון הגורם להופעת הדימום הנרחב ממערכת העיכול בפרשת החולה הנוכחי הוא כיב קיבה או תריסריון, על רקע נטילת תרופות מקבוצת NSAIDs בכלל והתרופה נפרוקסן בפרט. התפתחות הדימום מסיבה זו תיתכן בשני מנגנונים עיקריים: הפרעה בייצור פרוסטגלנדינים, וכתוצאה מכך ירידה ביכולת ההגנה של רירית הקיבה והתריסריון מפני השפעות החומצה הכלורית, והתפתחות דלקות וכיבים באזור זה [18]; (2) ל-NSAIDs נודעת בנוסף יכולת פגיעה ישירה ברירית המעי הדק והכרכשת ("המעי הגס), אם כי לא ידוע מהו המנגנון הגורם לפגיעה זו. מנגנון זה עשוי להסביר את אירוע הדמם השני בחולה, שמקורו לא אובחן באנדוסקופיה נשנית, ויכול לייצג תהליך דלקתי או כיבי באזור מרוחק יותר במערכת העיכול העליונה, שאינו נגיש לאנדוסקופיה סטנדרטית.

לנוכח האמור לעיל, נטילת נפרוקסן עשויה להיות גורם משמעותי הן בהתפתחות הוואסקוליטיס בעור והן בהופעת הדימום ממערכת העיכול העליונה. הדימום ממערכת העיכול העליונה עשוי להיות תוצאה עקיפה של נטילת נפרוקסן (על ידי גרימת ואסקוליטיס רב-מערכתית) או תוצאה ישירה של נטילת תרופה זו (על ידי פגיעה ברירית הקיבה והתריסריון).

בפרשת החולה הנוכחי, התפתח הדימום במערכת העיכול

ממערכת העיכול. סך הנתונים הקליניים והמעבדתיים מכוונים לוואסקוליטיס שהושרתה על ידי טיפול בתרופה נפרוסן. פרשת חולה זה מדגישה את הצורך בערנות מוגברת של הצוות המטפל להשפעות לוואי נדירות עקב נטילת תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים (NSAIDs), הניתנות כטיפול בשכיחות גבוהה ואף נמכרות בחלקן ללא מרשם רופא.

מחבר מכותב: אמיר חורב

המחלקה לרפואת עור ומין

מרכז רפואי אוניברסיטאי סורוקה

רחוב הנשיאים, ת.ד. 151, באר שבע, 84101

טלפון: 08-6244667

פקס: 08-6403916

דוא"ל: Amirho@clalit.org.il

העליונה בעקבות טיפול מערכתי בסטרואידים. בניגוד לסברה המקובלת, סטרואידים כשלעצמם אינם מהווים גורם סיכון להיווצרות כיבים או דלקות במערכת העיכול העליונה, אולם יכולים לתרום להיווצרות הנגעים בנוכחות גורמי סיכון אחרים [19]. בפרשת חולה זה, הטיפול בסטרואידים, שהוחל לאחר שפיתח ואסקוליטיס, תרם ככל הנראה להתפתחות המהירה של הכיב בתריסריון ולדימום. לנוכח העובדה שלא בוצעה נתיחה שלאחר המוות, לא ברורה הסיבה להופעת דלקת הריאות, ולא ידוע האם הוואסקוליטיס עירבה גם כלי דם בריאות.

לסיכום

הובאה במאמר הנוכחי פרשת חולה עם מהלך חד וקטלני של ואסקוליטיס ליקוציטוקלאסטית נמקית בעור, עם דימום נרחב

ביבליוגרפיה

- Mackel SE & Jordon RE, Leukocytoclastic vasculitis. A cutaneous expression of immune complex disease. Arch Dermatol, 1982;118:296-301.
- Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C & al, J Am Acad Dermatol, 1998; 39:667-690.
- Resnick AH & Esterly NB, Vasculitis in children. Int J Dermatol, 1985;24:139-146.
- Swerlick RA & Lawley TJ, Cutaneous vasculitis: its relationship to systemic disease. Med Clin North Am, 1989; 73:1221-1235.
- Callen JP, Spencer LV, Burruss JB & Holtman J, Azathioprine: an effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Arch Dermatol, 1991; 127:515-522.
- Han SH, Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. Clin Liver Dis, 2004;8:403-18.
- Gonzalez-Gay MA & Garcia-Porrúa C, Systemic vasculitides. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002; 16:833-845.
- Watts RA, Lane S & Scott DG, What is known about the epidemiology of the vasculitides. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2005; 19:191-207.
- Uchiyama K, Yoshida N, Mizobuchi M & al, Mucosal IgA deposition in Henoch-Schönlein purpura with duodenal ulcer. J Gastroenterol Hepatol, 2002;17:728-9.
- Lossos IS, Yossepowitch O, Amir G & Orren R, Leukocytoclastic vasculitis associated with naproxen. Harefuah, 1996; 130: 600-1, 655.
- Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW & Goodwin TJ, Naproxen associated vasculitis. Postgrad Med J, 1992;68:766-7.
- Schapira D, Balbir-Gurman A & Nahir AM, Naproxen-induced leukocytoclastic vasculitis. Clin Rheumatol, 2000;19:242-4.
- Duggal MK, Singh A, Arunabh & al, Olanzapine-induced vasculitis. Am J Geriatr Pharmacother, 2005;3:21-4.
- Coles LS, Fries JF & Kraines RG, From experiment to experience: side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med, 1983;74:820-8.
- Cohen AD, Bonne D, Reuveni H & al, Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies, Acta Derm Venereol, 2005;85:299-303.
- Davidovici B, Dodiuk-Gad R, Rozenman D & Halevy S, Profile of acute generalized exanthematous pustulosis in Israel during 2002-2005: results of the RegiSCAR Study. Isr Med Assoc J, 2008;10:410-2.
- Ham M & Kaunitz JD, Gastrointestinal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol, 2008;24:665-73.
- Savage RL, Moller PW, Ballantyne CL & al, Variation in the risk of peptic ulcer complications with nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. Arthritis Rheum, 1993;36:84-90.
- Conn HO & Poynard T, Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. J Intern Med, 1994;236:619-32.