

Aladdin Mohammad, specialistläkare i reumatologi, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö (alaamohammad@hotmail.com)

Gunnar Sturfelt, professor, överläkare, reumatologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

Pseudovaskulit – förvillande lik systemisk vaskulit

... men kräver helt annan behandling

Systemiska vaskuliter är en heterogen grupp sjukdomar som kännetecknas av inflammation i blodkärl av olika typ och storlek. Varierande symtom från olika organsystem kan förekomma beroende på kärlskadans omfattning och lokalisering: såväl benigna lokala manifestationer som allvarliga och livshotande manifestationer. Patogenesen omfattar både humoral och cellulära immunologiska mekanismer. Vaskulitmanifestationerna är ofta sekundära till infektioner, läkemedel, reumatiska bindvävssjukdomar och i vissa fall till maligna sjukdomar. Primära vaskulitsjukdomar klassificeras vanligen efter storleken på de engagerade blodkärlen och är mindre vanliga än sekundära vaskuliter [1].

Ett ökande antal kliniska tillstånd som kan imitera systemiska vaskuliter har definierats under de senaste åren. Ett samlingsbegrepp för dessa tillstånd är pseudovaskuliter [2]. Dessa leder i regel till obstruktion av blodflödet utan tecken på blodkärlsinflammation.

Handläggningen av pseudovaskuliter skiljer sig helt från den vid primära systemiska vaskuliter. Medan cytostatika och högdos glukokortikoider utgör en hörnpelare vid behandling av systemiska vaskuliter är olika, specifika och ofta bota- åtgärder motiverade vid pseudovaskuliter.

Vi vill göra våra kolleger uppmärksamma på att pseudovaskuliter inte är ovanliga och att det är viktigt att komma ihåg dem vid handläggning av patienter med misstänkt vaskulitsjukdom. I denna artikel beskriver vi några av dessa tillstånd och föreslår en klassifikation baserad på troliga patogenetiska mekanismer (Fakta 1) samt presenterar några patientfall från egna erfarenheter och från litteraturen.

Myxom

Myxom är en benign kardiell tumör som kan förekomma i alla åldersgrupper hos företrädesvis kvinnor. Kliniskt kan myxom presentera sig med såväl kardiella som extrakardiella manifestationer inklusive perifer eller pulmonell embolism, artrit, hudutslag (petekier) och Raynauds fenomen. Konstitutionella symtom med feber och viktnedgång förekommer hos cirka hälften av patienter med myxom [5].

Laboratorieabnormiteter som anemi, leukocytos, trombocytos och hög sänkningsreaktion (SR) förekommer ofta. Urinprov kan visa förekomst av hematuri och proteinuri. Emboliska manifestationer såsom purpura eller perifera iskemiska symtom kan missuppfattas som vaskulitsjukdom. Biopsi från emboliska lesioner visar inlagring av myxomatö-

Sammanfattat



Pseudovaskuliter är en term som används för att beskriva en heterogen grupp av kliniska tillstånd som inte sällan utgör viktiga differentialdiagnoser i daglig reumatologisk praxis.

Dessa sjukdomstillstånd kan imitera systemiska vaskuliter såväl kliniskt som laboratoriemässigt och i vissa fall även röntgenologiskt.

Patogenes, behandling och prognos vid pseudovaskuliter skiljer sig helt från vad som gäller vid systemiska vaskuliter.

Allvarliga konsekvenser kan uppstå när dessa tillstånd uppfattas och behandlas som vaskulitsjukdomar.

sa celler i vävnaden utan tecken till vaskulitförändringar. Ekokardiografi kan ge diagnostisk information även om det inte sällan kan vara svårt att skilja mellan myxom och mural intrakardiell trombos [6]. Datortomografi eller magnetisk resonanstomografi kan bekräfta diagnosen samt ge viktig information om tumörstorlek och lokalisering inför eventuellt kirurgiskt ingrepp, som i regel är en kurativ behandling.

Kolesterolembolism

Ulceration av ett aterosklerotiskt plack kan leda till sekundär kolesterolkristallembolism, varvid utfällning av nålformiga kristaller kan ses i den drabbade vävnaden, vanligtvis i njurarna. Kolesterolembolisering drabbar oftare män än kvinnor. Typfallet är en äldre man som nyligen genomgått ett invasivt kärlingrepp, tex perkutan transluminal koronarangioplastik (PTCA) eller konventionell angiografi. Några fall har rapporterats efter insättning av antikoagulerande terapi (tex warfarin) samt efter trombolysbehandling vid hjärtinfarkt [7]. Kolesterolembolisering kan också uppträda spontant.

Kliniska manifestationer vid kolesterolembolism liknar dem vid vaskulitsjukdomar. Hudutslag med petekier, sår och

II Fakta

Klassifikation av pseudovaskuliter

Pseudovaskuliter kan klassificeras efter troliga patogenetiska mekanismer.

<u>Patogenetisk mekanism</u>	<u>Kliniska manifestationer/diagnos</u>
Embolism	Myxom, kolesterolembolism Endokardit Intravenöst drogmissbruk [3]
Läkemedel/droger	Fenylpropanolaminer Amfetaminer, kokain
Hormoner	Feokromocytom
Koagulationsrubbningar	Antifosfolipidantikroppssyndrom Trombotisk trombocytopen purpura
Kärlväggssjukdomar	Skörbjugg, amyloidos, arterioskleros Moyamoya

(Modifierad efter Hamuryudan och medarbetare [4])



Figur 1. Livedo reticularis hos en patient med kolesterolembolism.

livedo reticularis är vanliga. Mer allvarliga symtom kan orsakas av ocklusioner i visceral kår eller koronarkår. Amaurosis fugax, perifer neuropati och progressiv njursvikt kan också förekomma.

Laboratoriemässigt ser man SR-stegring och leukocytos, ofta med eosinofili. Antinukleära antikroppar och reumatoida faktorer kan förekomma. Biopsi från engagerade organ kan avslöja diagnosen och visa förekomst av kolesterolkristaller i vävnaden. Om patienten nyligen insatts på warfarin bör indikationen omprövas. Det kan vara svårt att kliniskt skilja mellan systemisk kolesterolembolisering och vaskulit-sjukdom, varför det är ytterst viktigt att erhålla histopatologisk diagnos. Positivitet för antineutrofila cytoplasmaantikroppar har rapporterats i några fall av kolesterolembolisering med dålig prognos. Huruvida ett patogenetiskt samband finns mellan fynd av dessa antikroppar och kolesterolembolisering är dock oklart.

Någon specifik behandling för kolesterolembolism finns inte tillgänglig, och mortaliteten bland rapporterade fall är hög [8].

II Fakta

Praktiska råd/rekommendationer

- Kom ihåg att det finns sjukdomar/tillstånd som imiterar vaskulit!
- Ta noggrann anamnes: t ex läkemedel (nyinsatta), infektion, kärlutredning (perkutan transluminal koronarangioplastik, angiografi), extrema matvanor.
- Ta blododling från patient med misstänkt aktiv systemisk vaskulit!
- Överväg ekokardiografi (transesofageal ekokardiografi!).
- Vävnadsbiopsi eller otvetydigt angiografifynd är krav vid vaskulitdiagnos.

Fallrapport. En 75-årig man med tidigare känd mild systemisk lupus erythematosus (SLE) med hud- och ledsymtom och med gränsvärde av antikardiolipin-antikroppar blev 1997 inlagd på grund av akut subendokardiell infarkt. PTCA gjordes då. Efter några dagar utvecklade patienten feber, svåra ben- och ryggsmärtor, snabb progressiv njursvikt och livedo reticularis på de nedre extremiteterna (Figur 1). Laboratorieprov visade kraftigt förhöjt akutfasprotein och urinsediment med röda blodkroppar och cylindrar och S-kreatinin över 550 µmol/liter. Behandling med intravenös metylprednisolon påbörjades på misstanke om vaskulit alternativt aktivering av patientens SLE. Njurbiopsi visade en väsentligen normal bild.

Fyra veckor senare sökte patienten för akuta svåra buksmärtor med blodblandad diarré och bedömdes då som akut buk. Patienten opererades, varvid 30 cm av tunntarmen togs bort. PAD visade extensiv kolesterolembolisering. Vid eftergranskning av tidigare njurbiopsi fann man klara tecken på kolesterolembolisering.

Infektiös endokardit

Infektiös endokardit är resultat av växt av mikroorganismer i hjärtats endotel med vegetationer bestående av aggregerade trombocyter, fibrin, mikroorganismer samt inflammatoriska celler. Infektiös endokardit kan ge både en immunologiskt medierad »sann« vaskulit och en embolisk pseudovaskulitbild sekundärt till blodkårsocklusion orsakad av mikroembolier. Svampendokardit kan inte sällan ockludera större blodkår.

En patient med infektiös endokardit kan uppvisa ett panorama av kliniska manifestationer som kan likna systemisk bindvävsinflammation eller vaskulit, exempelvis petekier, hematuri, artralgi och artrit. Kombination av akutfasreaktion, hypergammaglobulinemi och förekomst av reumatoida faktorer är vanliga laboratoriefynd.

Feokromocytom

Feokromocytom är en sällsynt binjurebarkstumör som producerar, lagrar och utsöndrar katekolaminer. Förutom de konventionella endokrina symtomen kan en vaskulitimitrande bild förekomma. Patogenesen anses vara ändartäriskemi sekundär till en katekolamineffekt på kårlägggen.

Fallrapport. Razavi och medarbetare [9] har rapporterat om en 34-årig kvinna som insjuknade med svår huvudvärk och oklara neurologiska symtom. Laboratoriemässigt gjordes inga patologiska fynd. Datortomografi och magnetisk resonanstomografi av hjärnan gav normala fynd. Cerebral angiografi visade en bild liknande CNS-vaskulit. Utredning på



Figur 2. Svårsläkt bensår hos en patient med systemisk lupus erythematosus (SLE) och antifosfolipidantikroppssyndrom. Biopsin från sårkanten visade inte någon vaskulitförändring. Såret bedömdes som delsymtom vid antifosfolipidantikroppssyndrom och behandlades med såromläggning, inga cytostatika gavs.



Figur 3. Bensår hos patient med avancerad ateroskleros.

grund av hypertoni visade att patienten hade feokromocytom. Patienten genomgick adrenalektomi, varefter alla neurologiska symtom gick i total regress och de angiografiska förändringarna normaliserades.

Läkemedel

Några läkemedel med vasoaktiva effekter kan utlösa vaskulitliknande manifestationer. Några fall med CNS-vaskulitliknande bild och intracerebral blödning med eller utan angiografiska vaskulitfynd rapporterades efter intag av fenylpropanolamin [10]. Uppföljning av dessa fall har talat för att effekterna har varit reversibla och inte orsakat permanent skada.

Amfetamin, kokain och heroin tillhör de droger som inducerar vasokonstriktion, förmodligen via en »sympatikomimetisk« effekt, vilket inte sällan ger angiografiska fynd som imiterar vaskulitsjukdom [11].

Antifosfolipidantikroppssyndrom

Antifosfolipidantikroppssyndrom kännetecknas av arteriella och venösa trombosor, trombocytopeni och upprepade missfall med förhöjd titer av antikardiolipin-antikroppar och/eller positiv »lupus-antikoagulantest«. Förutom huvudmanifestationerna kan ett spektrum av kliniska symtom föreligga: neurologiska rubbningar (epilepsi, stroke, korea), hudmanifestationer (livedo reticularis, bensår) och Libman–Sacks endokardit. Många manifestationer kan misstolkas som orsakade av vaskulit.

Behandlingen består i första hand av antikoagulerande terapi. Bland de kliniska symtom som ökar misstanken om vaskulitsjukdom är livedo reticularis och bensår. Det kan vara svårt att kliniskt skilja mellan antifosfolipidantikroppssyndrom och vaskulitsjukdom (Figur 2).

Amyloidos

Amyloidos är ett tillstånd som karakteriseras av inlagring av amyloidfibriller i extracellulär vävnad. Inlagring av detta

olösliga protein i blodkärl leder till kärlväggsförändringar som i sällsynta fall kan imitera vaskulitsjukdom. Några fall har rapporterats i litteraturen, där patienter med primär systemisk amyloidos imiterar temporalisarterit. Hög SR, myalgi och huvudvärk är vanliga symtom hos äldre patienter och är på intet sätt specifika för temporalisarterit. Därför bör negativ temporalisbiopsi samt avsaknad av klinisk förbättring leda till försiktighet och noggrann uppföljning samt observation av ytterligare kliniska fynd och laboratoriedata hos dessa patienter [12].

Skörbjugg

Skörbjugg är ett tillstånd som fortfarande kan förekomma i vårt moderna samhälle. Vitamin C är viktigt för hydroxylering av prolin och bildning av kollagen. Några fall har rapporterats i litteraturen, där man hade stark misstanke om kutan vaskulitsjukdom och i vissa fall startade behandling med hög dos steroider hos patienter som senare visade sig ha skörbjugg [13].

Fallrapport. En 61-årig man som arbetade på ett ölbryggeri i södra Sverige blev inlagd på hudklinik på grund av purpura som täckte båda underbenen. Den primära diagnosen var vaskulitsjukdom. Hudbiopsi visade ingen vaskulit. Vid fördjupad anamnes visade det sig att han sedan många år dagligen konsumerade ett stort antal flaskor öl och nästan inte åt någon normal kost. Cirka två år före insjuknandet hade bryggeriet bytt konserveringsmedel i ölen och slutat tillföra askorbinsyra. Påtaglig förbättring och total regress av hudmanifestationerna inträffade efter behandling med vitamin C och förändrad livsstil.

Ateroskleros

Ateroskleros är en kärlsjukdom som drabbar stora och medelstora artärer. Aterosklerotiska plack (aterom) leder till kärlförträngning och i senare skede till total ocklusion av det angripna kärlet. Till följd av detta kan en rad kliniska symtom som imiterar vaskuliter förekomma, exempelvis ischemiska smärtor och kutan ulceration. Det förtjänar att påpekas att inflammatoriska celler regelmässigt kan påvisas i kärlväggen vid ateroskleros även om betydelsen av primär kärlväggsinflammation för aterosklerosutveckling fortfarande inte är klarlagd [14]. Aterosklerotiska kärlförändringar är en vanlig differentialdiagnos till vaskulitsjukdomar. Detta problem illustreras av följande fall.

Fallrapport. En 82-årig kvinna med mångårig stillsam seropositiv reumatoid artrit behandlad med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och lågdos glukokortikoider sökte i september 2001 för rodnad av höger underben. Tillståndet tockades som erysipelas, men antibiotika hjälpte inte. I november 2001 sökte patienten åter med fullt utvecklat bensår (Figur 3). Detta tockades kliniskt som vaskulitsår, varför man satte in 30 mg prednisolon dagligen och planerade för behandling med metotrexat. Hudbiopsi vid två tillfällen visade ingen inflammation och »i synnerhet ingen vaskulit«. Angiografi visade total ocklusion av arteria tibialis posterior och anterior. Steroider trappades ner till den ursprungliga dosen, och man fortsatte konservativ behandling med omläggning och sedvanligt sårskötsel. Bensår och gangrän bedömdes vara sekundära till uttalad ateroskleros.

Fibromuskulär dysplasi

Fibromuskulär dysplasi är ett hyperplastiskt tillstånd som involverar små och medelstora kärl och som drabbar kvinnor oftare än män. Vanligen engageras arteria carotis och njurkärl, men blodkärl i extremiteter kan också vara engagerade. Angiografi visar en karakteristisk »pärlbandsbild«. Patienten



Figur 4. Angiografi höger arm visar s k pärlbandsbild.

har ofta lokala symtom beroende på vilket kärlområde som drabbats. Fibromuskulär dysplasi kan vara en viktig differentialdiagnos till vaskulittillstånd både röntgenologiskt och kliniskt. Sjukdomen kan sålunda progrediera till ruptur av drabbad artär med akutfasreaktion och vaskulitliknande symtom, som inte sällan kan ge en klinisk bild som liknar periarteritis nodosa [15, 16].

Fallrapport. En 42-årig kvinna, rökare, med anamnes på lindrig astma, funktionella tarmbesvär samt genomgången operation för »carcinoma in situ» höger bröst remitterades från vårdcentral till reumatologklinik på grund av ett trefasigt högersidigt Raynauds fenomen. Till den kliniska bilden hörde artralgi, trötthet och morgonstelhet. Laboratorieanalys visade SR 2, CRP <10; test för påvisande av antinukleära antikroppar, antikardiolipin-antikroppar, antineutrofila cytoplasmaantikroppar och kryoglobulin var negativa. Magnetisk resonanstomografi höger axel visade öppetstående axillriskärl och inga hållpunkter för nervpåverkan. Angiografi utfördes och visade en bild som vid fibromuskulär dysplasi (Figur 4).

Övrigt

Ett flertal andra tillstånd som imiterar vaskuliter finns beskrivna i litteraturen och inkluderar lepra [17], moyamoyasjuka, kalcifylaxi [3] och muraltrombos i aorta [18].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Jeanette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Chung J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitis: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
- Rafael G. Pseudovasculitis: Mechanisms of vascular injury and clinical spectrum. *Current Rheumatology Reports* 2002;4:83-9.
- Khanna D, Drehmer TJ. Intravenous drug abuse mimicking vasculitis. *South Med J* 2001;94:505-7.
- Hamuryudan V, Ozdogan H, Yazici H. Other forms of vasculitis and pseudovasculitis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:335-55.
- Endo A, Ohtahara A, Kinugawa T, Ogino K, Hisatome I, Shigemasa C. Characteristics of cardiac myxoma with constitutional signs: multicenter study in Japan. *Clin Cardiol* 2002;25:367-70.
- Alam M. Pitfalls in the echocardiographic diagnosis of intracardiac and extracardiac masses. *Echocardiography* 1993;10:181-91.
- Pochmalicki G, Feldman L, Meunier P, Rougeot C, Weschler J, Jan F. Cholesterol embolisation syndrome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:58-9.
- Palmgren E, Hartford M, Herlitz H. Kolesterolembliseri - allvarlig systemsjukdom. *Läkartidningen* 2000;97:1263-6.
- Razavi M, Bendixen B, Maley JE, Shoaib M, Zargarian M, Razavi B, et al. CNS pseudovasculitis in a patient with pheochromocytoma. *Neurology* 1999;52:1088-90.
- Forman HP, Levin S, Stewart B, Patel M, Feinstein S. Cerebral vasculitis and haemorrhage in an adolescent taking diet pills containing phenylpropanolamine: case report and review of literature. *Paediatrics* 1989;83:737-41.
- Calabrese LH, Duna GF, Lie LT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997;40:1189-201.
- Salvarani C, Gabriel SE, Gertz MA, Bjornsson J, Chin-Yang Li, Hunder GG. Primary systemic amyloidosis presenting as giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1994;37:1621-6.
- Mehta CL, Cripps D, Bridges AJ. Systemic pseudovasculitis from scurvy in anorexia nervosa. *Arthritis Rheum* 1996;39:532-3.
- Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, Toutouzias P, Ambrose JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003;89:993-7.
- Jones HJ, Staud R, Williams RC. Rupture of a hepatic artery aneurysm and renal infarction: 2 complications of fibromuscular dysplasia that mimic vasculitis. *J Rheumatol* 1998;25:2015-8.
- Siegert CE, Macfarlane JD, Hollander AM, van Kemenade F. Systemic fibromuscular dysplasia masquerading as polyarteritis nodosa. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1356-8.
- Canizares O, Andrade R. Nodular vasculitis-like lesions as the initial manifestation of leprosy. *Dermatol Int* 1969;8:50-6.
- Sprabery AT, Newman K, Lohr KM. Aortic mural thrombus presenting as pseudovasculitis. *Chest* 1994;106:282-3.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

»Vasculitis mimicry« or »pseudovasculitis« are terms used for the description of a variety of disorders that simulate systemic vasculitis and often represent a challenge in daily rheumatological practice. These conditions may present with clinical, radiological, and laboratory features resembling those of systemic vasculitis. Nevertheless, the pathogenesis, therapeutic approach, and prognosis are different. The pseudovasculitides constitute an extremely heterogeneous group of disorders with conditions caused by infections, malignancies, drugs and thromboembolism. A detailed history is mandatory and this should include dietary habits, concurrent medication, recent infections or invasive investigative procedures such as PTCA or conventional angiography. Incorrect diagnosis may lead to serious consequences due to delay of appropriate management and exposure of the patients to the risks of potentially toxic drugs. Thus, pseudovasculitis must be part of the differential diagnosis of patients presenting with manifestations of systemic vasculitis.

Mohammad Aladdin, Gunnar Sturfelt

Correspondence: Aladdin Mohammad, Kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden (alaamohammad@hotmail.com)