

Pregledni prispevek/Review article

KOŽNI VASKULITISI IN KOŽNI POJAVI PRI SISTEMSKIH VASKULITISIH

CUTANEOUS VASCULITIDES AND CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC VASCULITIDES

Vesna Jurčić,¹ Alojzija Hočevar,² Alenka Vizjak¹

¹ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

² Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnišnica Petra Držaja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 2, 1000 Ljubljana

Izveček

Izhodišča

Kožni vaskulitis je lahko na kožo omejena bolezen ali pa se pojavlja v sklopu sistemskih vaskulitidov. Vrsta in intenzivnost sprememb sta odvisni od velikosti in stopnje okvare prizadetih žil. Tako je pri drobnoužilnih vaskulitidih najpogostejša sprememba tipljiva purpura, medtem ko se vaskulitisi srednje velikih in velikih žil najpogosteje izražajo kot lividni vozli in razjede. Kožni vaskulitis se lahko kaže tudi s podplutbami, multifornim eritemom, papulami, pustulami, livedom in vezikulo-buloznimi spremembami. Diagnostični postopek, poleg kliničnih in laboratorijskih preiskav, pogosto vključuje tudi biopsijo kože. Pregled tkiva vključuje standardno histološko preiskavo na tkivu, fiksiranem v formalinu, in direktno imunofluorescenčno preiskavo na nefiksiranem svežem tkivu. Daleč najpogostejša histološka oblika kožnega vaskulitisa je levkocitoklastični, ki prizadane venule in kapilare, in je posledica odlaganja imunskih kompleksov z aktiviranjem komplemента. Tipični predstavniki so Henoch-Schönleinova purpura, krioglobulinemični vaskulitis in vaskulitis v sklopu sistemskega lupusa eritematozusa. Nekrozantni arteriolitis in arteritis malih arterij sta v koži prisotna predvsem pri ANCA-pozitivnih vaskulitidih. Srednje velike arterije, le-te so v podkožju, so lahko prizadete tako pri ANCA-pozitivnih vaskulitidih kot tudi pri nodoznem poliarteritisu.

Zaključki

Članek predstavi klinično sliko, histopatološke značilnosti, patogenetske mehanizme in zdravljenje pri posameznih klinično-patoloških entitetah vaskulitidov, kot so Henoch-Schönleinova purpura, urtikarijski vaskulitis, krioglobulinemični vaskulitis, mikroskopski poliangiitis, Wegenerjeva granulomatoza, Churg-Straussin sindrom in nodozni poliarteritis.

Ključne besede

kožni vaskulitisi; sistemski vaskulitisi; levkocitoklastični vaskulitis; Henoch-Schönleinova purpura; ANCA pozitivni vaskulitisi

Abstract

Background

Cutaneous vasculitis may be limited to the skin or may appear as part of systemic vasculitides. The type and intensity of changes depend on vessel size and the severity of involvement. The most common manifestation of small vessel vasculitis is palpable purpura, while vasculitis of medium-sized and large vessels usually express as livide nodules and ulcers. Cutaneous vasculitis may also manifest as bruises, erythema multiforme, papules, pustules, livedo and vesiculo-bullous lesions. The diagnostic procedure, in addition to clinical and laboratory investigations, frequently includes skin biopsy. Evaluation of tissue specimen includes standard histological examination of formalin fixed tissue and direct immunofluorescence of non-fixed, fresh samples. The commonest histologic type of skin vasculitis is leukocytoclastic, which involves venules and capillaries and is a consequence of deposition of immune com-

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Vesna Jurčić, Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, e-mail: vesnajurcic@hotmail.com

plexes with complement activation. Typical representatives are Henoch-Schönlein purpura, cryoglobulinemic vasculitis and vasculitis in systemic lupus erythematosus. Necrotizing arteriolitis and arteritis of small arteries are usually found in ANCA positive vasculitides. Medium-sized arteries can be involved in both ANCA positive vasculitides and polyarteritis nodosa.

Conclusions

This article presents the clinical picture, histopathologic characteristics, pathogenetic mechanisms and treatment of some clinicopathologic entities of vasculitides, such as Henoch-Schönlein purpura, urticarial vasculitis, cryoglobulinemic vasculitis, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa.

Key words

cutaneous vasculitides; systemic vasculitides; leukocytoclastic vasculitis; Henoch-Schönlein purpura; ANCA positive vasculitides

Uvod

Kožni vaskulitis je lahko na kožo omejena bolezen ali pa se pojavlja v sklopu sistemskih vaskulitidov. Sodobna, splošno sprejeta klasifikacija vaskulitidov je bila objavljena leta 1994 in je rezultat usklajevanja kliničnih zdravnikov in patologov na konferenci v Chapel Hillu¹ (Tab. 1). V zadnjem članku istega avtorja, Jennetta, iz leta 2007 je klasifikacija nespremenjena, le da so poudarjene nekatere dileme glede poimenovanja in kliničnih meril pri posameznih vaskulitidih. Vaskulitise delijo glede na velikost prizadetih žil. Med velike žile uvrščajo aorto in njene največje veje, ki oskrbujejo velika območja telesa (npr. ude ter glavo in vrat), srednje velike so glavne visceralne arterije (npr. venčne, mezenterične in ledvična), drobne (male) žile pa so venule, kapilare in arteriole ter najmanjše intraparenhimske arterije, ki so v stiku z arteriolami.¹ Ostale intraparenhimske arterije so lahko prizadete tako pri vaskulitidih drobnih kakor tudi srednje velikih žil.^{1,2} Gigantocelični arteritis, ki ga zaradi pogoste prizadetosti aorte in njenih glavnih vej uvrščajo med velikožilne vaskulitise, je paradoksalno najpogostejši v srednje veliki arteriji – temporalni arteriji.² Vrsta in intenzivnost kožnih sprememb sta odvisni od velikosti in stopnje okvare prizadetih žil. Tako je pri drobnožilnih vaskulitidih tipična sprememba tipljiva purpura, ki jo pogosto spremljajo male povrhnje centralne nekroze, medtem ko imajo vaskulitisi srednje velikih in velikih žil za posledico globoke razjede, nekrozo mehkih tkiv in celo gangreno. Vaskulitis se v koži lahko kaže s spektrom kožnih eflorescenc, kot so purpura, eritem, papule, targetoidni izpuščaji, pustule, vozlički, livedo, nekrozantne spremembe, razjede in mehurji. Pogosto različne kožne eflorescence nastopajo hkrati, kar daje pleomorfni videz. Na možnost vaskulitisa je potrebno pomisliti tudi pri spremembah, ki se klinično izražajo kot Raynaudov fenomen, povrhnji tromboflebitis in panikulitis. Samo na osnovi videza sprememb vaskulitisa ni možno zanesljivo diagnosticirati, zato so ob sumu na vaskulitis potrebne ustrezne klinične in laboratorijske preiskave ter pogosto tudi biopsija kože.

Biopsija kože

Biopsijski vzorec kože, ki ga pri sumu na vaskulitis odvajamo s prizadetege mesta, mora biti primerno

Tab. 1. *Klasifikacija in definicije vaskulitidov z izvidi direktne imunofluorescenčne preiskave (prirejeno po klasifikaciji, sprejeti na Usklajevalni konferenci o nomenklaturi sistemskih vaskulitidov v Chapel Hillu, Jennete in sod.¹).*

Table 1. *Classification and definitions of vasculitides with direct immunofluorescence findings (modified according to the classification adopted by the Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis, Jennete et al.¹).*

Vaskulitis velikih žil / Large vessel vasculitis	
Gigantocelični (temporalni) arteritis	Granulomsko vnetje aorte in njenih glavnih vej, najpogosteje temporalne arterije (srednje velika arterija) in ostalih ekstrakranialnih vej karotidne arterije, pri bolnikih starejših od 50; imunske borni
Giant cell (temporal)	Granulomatous inflammation of the aorta and arteritis its major branches, most commonly temporal artery (medium-sized artery) and other extracranial branches of the carotid artery, in patients older than 50; pauci-immune
Takayasujev arteritis	Granulomsko vnetje aorte in njenih glavnih vej, pri bolnikih, mlajših od 50 let; imunske borni
Takayasu arteritis	Granulomatous inflammation of the aorta and its major branches, in patients younger than 50; pauci-immune
Vaskulitis srednjevelikih žil / Medium-sized vessel vasculitis	
Nodozni poliarteritis (klasični nodozni poliarteritis)	Nekrotizirajoče vnetje srednjevelikih ali malih arterij, ni glomerulonefritisa; imunske kompleksni ali imunske borni
Polyarteritis nodosa (classical polyarteritis nodosa)	Necrotizing inflammation of medium-sized or small arteries without glomerulonephritis; immune complex-mediated or pauci-immune
Kawasakijeva bolezen	Arteritis velikih, srednjevelikih in malih arterij, povezan z mukokutanim bezgavčnim sindromom, pogosto prizadete venčne arterije, lahko prizadete aorta in vene; pri otrocih; imunske borni
Kawasaki disease	Arteritis involving large, medium-sized, and small arteries, associated with mucocutaneous lymph node syndrome; in children; pauci-immune
Vaskulitis malih žil / Small vessel vasculitis	
Kožni levkocitoklasični vaskulitis (angiitis)	Na kožo omejen, brez sistemskega vaskulitisa ali glomerulonefritisa; imunske kompleksni ali imunske borni
Cutaneous leucocytoclastic vasculitis (angiitis)	Limited to the skin, without systemic vasculitis or glomerulonephritis; immune complex-mediated or pauci-immune

Henoch-Schönleinova purpura	Levkocitoklastični vaskulitis kože, povezan z artralgijski ali artritisom, glomerulonefritom in črevesno prizadetostjo; imunsko kompleksni - IgA + C3
Henoch - Schönlein purpura	Leucocytoclastic vasculitis of the skin, associated with arthralgias or arthritis, glomerulonephritis and gut involvement; immune complex-mediated - IgA + C3
Krioglobulinemični vaskulitis	Drobnožilni vaskulitis, povezan s krioglobulini v serumu, koža in glomeruli pogosto prizadeti; imunsko kompleksni - IgG in/ali IgM, ±IgA, C3
Cryoglobulinemic vasculitis	Small vessel vasculitis associated with cryoglobulins in serum, skin and glomeruli often involved; immune complex-mediated - IgG and/or IgM, ±IgA, C3
Mikroskopski poliangiitis	Drobnožilni nekrotizirajoči vaskulitis, lahko prisoten nekrotizirajoči arteritis malih in srednje velikih arterij, zelo pogost glomerulonefritis, pogost pljučni kapilaritis; imunsko borni
Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis)	Small vessel necrotizing vasculitis, necrotizing arteritis involving small and medium-sized arteries may be present, glomerulonephritis very common, pulmonary capillaritis often occurs; pauci-immune
Wegenerjeva granulomatoza	Granulomsko vnetje dihalnega sistema ter nekrotizirajoči vaskulitis drobnih žil in nekrotizirajoči arteritis malih in srednje velikih arterij, pogost glomerulonefritis; imunsko borni
Wegener's granulomatosis	Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing small vessel vasculitis and necrotizing arteritis affecting small and medium-sized arteries, glomerulonephritis common; pauci-immune
Churg-Straussin sindrom	Z eozinofilci bogato in granulomsko vnetje dihalnega sistema ter nekrotizirajoči vaskulitis drobnih žil in nekrotizirajoči arteritis malih in srednje velikih arterij v povezavi z astmo in eozinofilijo; imunsko borni
Churg-Strauss syndrome	Eosinophil-rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing small vessel vasculitis and necrotizing arteritis affecting small and medium-sized arteries, and associated with asthma and eosinophilia

velik, površine vsaj 10 × 5 mm, z zajetjem vseh plasti kože in podkožnega maščevja, ki mora biti pri sumu na prizadetost srednjevelikih arterij obilno zajeto. Pri t.i. punch biopsijah, ki pridejo v poštev pri drobnobilnih vaskulitidih, je potrebno odvzeti dva 5 mm velika vzorca kože. Potrebno je poslati sveže, nefiksirano tkivo na vlažni gazi ali v posebnem ohranitvenem sredstvu (Histokon) na dan biopsijskega odvzema. Najbolje je, da operater ne prereže vzorca; to bo opravil patolog, ki bo vzorec opisal in razdelil za standardno svetlobnomikroskopsko patohistološko preiskavo in direktno imunofluorescenčno mikroskopijo (DIF). Za svetlobnomikroskopsko preiskavo tkivo fiksiramo v formalinu in barvamo s hematoksilinom in eozinom, po potrebi pa tudi z metodami Orcein, trikrom, PAS in Alcian modro. Za DIF pa tkivni vzorec zamrznemo in barvamo s fluorescenčno označenimi protitelesi za IgA, IgG, IgM, komponenti komplementa C3 in C1q ter fibrin/fibrinogen.

Patolog potrdi ali zanika prisotnost vaskulitisa, opiše umestitev in sestavo vnetnega infiltrata, tip in velikost prizadetih žil ter opravi korelacijo z izvidom DIF in

kliničnimi podatki. Kljub temu patolog pogosto vaskulitisa ne more zanesljivo opredeliti, zlasti ob netipični DIF, premajhnem vzorcu in/ali pomanjkljivih kliničnih podatkih, zato poda diferencialno diagnozo.

Histološke oblike vaskulitidov

Levkocitoklastični vaskulitis je daleč najpogostejša oblika kožnega vaskulitisa in vaskulitisa nasploh.^{3, 4} Po histološki definiciji levkocitoklastični vaskulitis zaznamujejo vnetni infiltrat v področju postkapilarnih venul in kapilar, sestavljen iz nevtrofilnih granulocitov in značilnega jedrnega drobirja teh celic (karioreksa/levkocitoklazija), in znaki okvare žilne stene, med katerimi je najbolj značilna fibrinoidna nekroza.⁴ Ob tem so pogoste tudi krvavitve in tromboze. Vnetni infiltrat je najizrazitejši v povrhnjem dermisu, pri hudih oblikah je lahko prizadeto tudi drobno žilje v globokem dermisu in podkožju.⁵ Že v nekaj dneh pa lahko značilno histološko sliko zamenjajo nespecifični, perivazalni enojedrnocelični vnetni infiltrati. Včasih je tudi v teh primerih možno postaviti diagnozo, če je imunofluorescenčna slika značilna. V patogenezi levkocitoklastičnega vaskulitisa igrajo ključno vlogo imunski kompleksi z aktiviranjem komplementa, ki med drugim privede do značilne levkocitoklazije. Tipični predstavniki imunsko kompleksnega levkocitoklastičnega vaskulitisa so Henoch-Schönleinova purpura, krioglobulinemični vaskulitis (Tab. 1) in vaskulitis v sklopu sistemkega lupusa eritematozusa.⁴ Poleg tega se imunsko kompleksni levkocitoklastični vaskulitis pojavi tudi v sklopu drugih sistemskih vezivnotkivnih boleznih, predvsem revmatoidnega artritisa⁴ in Sjögrenovega sindroma. Z DIF ni možno vedno dokazati imunskih depozitov, zlasti ob izraziti destrukciji žilja ne.

Arteriolit se lahko pojavi pri hudih oblikah levkocitoklastičnega vaskulitisa, skupaj z *arteritisom* malih arterij pa se pojavlja predvsem pri vaskulitidih s pozitivnimi antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi (ANCA). Možen je tudi pri nodoznem poliarteritisu, pri katerem so najpogosteje prizadete srednje velike arterije, ki so v podkožju. Žile te velikosti so lahko prizadete tudi pri ANCA-pozitivnih vaskulitidih.⁶ Zato je ob sumu na tovrstne vaskulitise potrebno vzeti zadosti velik tkivni vzorec dovolj globoko, v katerem bo zajeto podkožno maščevje z večjimi žilami. Žilna stena prizadetih arterij je zadebeljena, mešanocelično vnetno infiltrirana (limfociti, makrofagi ter nevtrofilni in eozinofilni granulociti), pogosta je segmentna fibrinoidna nekroza, medtem ko je levkocitoklazija redkejša. Svetlina žile je zožena, včasih tudi trombozirana, kar povzroči ishemično nekrozo. V kasnejših fazah se, predvsem v intimi, množijo miofibroblasti, svetlina žile je močno zožena, notranja elastična lamela pa značilno prekinjena. Vnetje je lahko tudi granulomsko, pri čemer se granulomi nahajajo znotraj ali zunaj žilne stene. Večinoma gre za nekazeozne granulome s centralno fibrinoidno nekrozo, le-ti so najpogostejši pri Churg-Straussinem sindromu in Wegenerjevi granulomatozi. Granulomatozni vaskulitis je možen tudi sistemskih vezivnotkivnih in limfoproliferativnih boleznih.⁷

Limfocitni vaskulitis je oblika drobnocilnega vaskulitisa, pri kateri je perivazalna limfocitna infiltracija povezana z znaki okvare žilne stene, kot jih vidimo pri levkocitoklastičnem vaskulitisu. Če upoštevamo to definicijo, je limfocitni vaskulitis zelo redek, tudi glede na naše izkušnje, in ne preseneča, da ni splošno sprejeta klinično-patološka entiteta.⁸⁻¹⁰ Sama perivazalna limfocitna infiltracija je nespecifična, zelo pogosta sprememba, ki je prisotna pri številnih dermatitisih, okužbah (zlasti virusnih), po piku žuželk, perniciozi in sistemskih vezivnotkivnih boleznih. Pri teh stanjih in boleznih v literaturi opisujejo tudi limfocitni vaskulitis, vendar ni jasno, katera merila so uporabljali. Nekaterim avtorjem namreč zadoščajo že blagi znaki žilne okvare (npr. ekstravazati eritrocitov).¹¹

Klinično-patološke entitete vaskulitsov

Kožni levkocitoklastični vaskulitis (hipersenzitivni, alergijski) je vaskulitis, pri katerem je kot edini organ prizadeta koža (Tab. 1), najpogosteje spodnjih udov. Poleg izključitve sistemskega dogajanja je potrebno bolnika spremljati, ker kožni vaskulitis lahko napreduje v sistemski vaskulitis. Klinično se najpogosteje izraža kot tipljiva purpura (le-ta je lahko povezana s povrhnjimi razjedami), občasno pa zgolj kot makulopapulozni izpuščaj. Pojav kožnih sprememb lahko anamnestično sovпада z uporabo novega zdravila (poročajo o več kot 50 različnih zdravilih) ali z okužbo.^{3, 4, 12-14} V polovici primerov vzroka ni možno ugotoviti. Med bakterijami najpogosteje omenjajo streptokoke, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* in *Mycoplasma pneumoniae*,¹⁴ med virusi pa virus hepatitisa C (HCV).¹⁵ Kot paraneoplastično dogajanje je možen pri različnih novotvorbah, predvsem levkemijah in limfomih.^{16, 17} Za zdravljenje se pri lažjih oblikah uporablja kolhicin ali dapson, pri hujših oblikah pa tudi imunomodulirajoča zdravila ali plazmafereza.¹⁸ Histološka slika ustreza levkocitoklastičnemu vaskulitisu, ki je lahko različne stopnje. Izvid DIF pri medikamentno in paraneoplastično povzročenem levkocitoklastičnem vaskulitisu je v literaturi pomanjkljivo opredeljen. Pri naših bolnikih smo najpogosteje našli depozite IgM, lahko v kombinaciji z diskretnimi depoziti IgA ali IgG, in komplementa C3. Izvid DIF je včasih boren (Tab. 1). V primeru na kožo omejenih Henoch-Schönleinove purpure in krioglobulinemičnega vaskulitisa ima DIF značilnosti teh boleznih.

Henoch-Schönleinova purpura je tradicionalno opredeljena kot klinični sindrom, ki vključuje tipljivo purpuro, bolečine v trebuhu, artritis in prizadetost ledvic (Tab. 1). Najpogostejši klinični pojav bolezni je prizadetost kože, ki je lahko edini znak. Henoch-Schönleinova purpura je najpogostejši vaskulitis otrok, vendar je znano, da se pogosto pojavlja tudi pri odraslih.¹⁹⁻²² Kaže, da so pri odraslih pomemben sprožilni dejavnik zdravila,^{22, 23} možna je tudi povezava s tumorji.²⁴⁻²⁶ Kožne spremembe se prično kot rdečkaste makule, ki napredujejo v tipljivo purpuro. Redko so prisotne spremembe na obrazu in ustni sluznici. Napoved izida bolezni je praviloma ugodna.²⁷ V primeru nekrozant-

ni sprememb kože in/ali prizadetosti prebavil in/ali ekstrakapilarnega polmesečastega glomerulonefritisa z več kot 50 % polmesecev je indicirano zdravljenje z glukokortikoidi, pri artritisu pa z nesteroidnimi anti-revmatikami.

Histološka slika v koži ustreza levkocitoklastičnemu vaskulitisu. Diagnostičnega pomena je ugotovitev granularnih depozitov IgA in komponente komplementa C3 v steni drobnih žil (Tab. 1).

Urtikarijski vaskulitis je redka bolezen, za katero je klinično značilna urtikarija, ki vztraja več kot 24 ur, je purpurična in zapušča preostale hiperpigmentacije,²⁸ kar je pomembno za razlikovanje od mnogo pogostejše kronične urtikarije. V klasifikaciji sistemskih vaskulitsov iz leta 1994¹ urtikarijski vaskulitis ni omenjen najverjetneje zato, ker takrat bolezen še ni bila jasno razmejena od urtikarije in dokončno opredeljena. Izpuščaj se pri urtikarijskem vaskulitisu pojavlja predvsem po trupu in bližnjih delih udov. Pomembno je, da je urtikarijski vaskulitis pogosto povezan z različnimi sistemskimi boleznimi,^{28, 29} vključno s SLE, Sjögrenovim sindromom, Wegenerjevo granulomatozo, kronično vnetno črevesno boleznijo, krioglobulinemijo, okužbo z virusom hepatitisa C, krvnimi malignimi boleznimi, monoklonsko IgM gamopatijo (Schnitzlerjev sindrom) in jemanjem nekaterih zdravil. Razlikujemo hipokomplementni in normokomplementni urtikarijski vaskulitis.^{28, 29} Normokomplementni vaskulitis običajno spontano izzveni in je za razliko od hipokomplementnega redkeje povezan s sistemskimi boleznimi. Za diagnozo hipokomplementnega urtikarijskega vaskulitisa obstajajo natančno opredeljena merila.³⁰ Med ključnimi sta prisotnost protiteles, usmerjenih proti komponenti komplementa C1q, in prisotnost dermalnega venulitisa. Klinična slika vključuje rekurentno urtikarijo, prizadetost sklepov, pljuč, prebavil, oči, ledvic in srca. Hipokomplementni urtikarijski vaskulitis je včasih težko razlikovati od SLE, nekateri pa celo menijo, da je različica SLE.^{28, 31} V prid temu govori tudi izvid DIF, za katerega je tako kot pri SLE značilna pestra sestava imunskih depozitov (»full house«), ki se poleg kože pogosto nahajajo tudi v ledvici. Pri večini bolnikov je uspešno zdravljenje z glukokortikoidi, po potrebi se le-to kombinira s dapsonom, anitmalarikom ali kolhicinom. V primeru ledvične prizadetosti je na mestu zdravljenje s ciklofosfamidom, azatioprinom ali ciklosporinom.

Histološko urtikarijski vaskulitis ustreza levkocitoklastičnemu vaskulitisu in je kot tak v prvi vrsti posledica III. tipa preobčutljivosti, torej odlaganja imunskih kompleksov. Poudariti velja, da so prav pri urtikarijskem vaskulitisu histološke spremembe večinoma blage in pogosto ne omogočajo zanesljivo diagnosticirati vaskulitisa. Razlog za to je predvsem pičnost vnetnega infiltrata in jedrnega drobirja ter pomanjkanje fibrinoidne nekroze.^{29, 32} Hud nekrozantni vaskulitis je opisan le redko.³²

Krioglobulinemični vaskulitis najpogosteje prizadane kožo in ledvice (Tab. 1). V klinično sliko krioglobulinemičnega vaskulitisa sodijo tudi artralgijske in/ali artritis, nevropatija, simptomatika t. i. »sicca« in

Raynaudov sindrom. Redkejša je vaskulitična prizadetost prebavil, pljuč, centralnega živčnega sistema, žlez z notranjim izločanjem in oči.^{33, 34} Prizadetost kože je pogosto prvi pojav bolezni.³⁴ Gre za ponavljajoče se zagone tipljive purpore na spodnjih udih, ki pogosto zapiše preostale hiperpigmentacije.³³⁻³⁵ Izbruhi purpore so najpogostejši v kasnem popoldnevu, zaradi najvišjega kriokrita in dolgotrajne stoji. Nekroze kože in torpidne razjede, večinoma v predelu gležnjev in goleni, so prisotne pri četrtini bolnikov.³⁶ Od ostalih kožnih sprememb opisujejo folikularno pustularno purpuro, multiformni eritem in nekrobiotični ksantogranulom.³⁶⁻³⁸ Zdravljenje je odvisno od sprožilnega dejavnika in klinične slike. Poleg zdravljenja osnovne bolezni se pri nekrozantnem vaskulitisu kože, vaskulitisu perifernega in centralnega živčevja in glomerulonefritisu uporabljajo tudi glukokortikoidi v kombinaciji z imunomodulacijskimi zdravili in plazmaferezo. V poštev prihaja tudi zdravljenje z rituksimabom.

Krioglobulini so imunoglobulini, ki se obarjajo pri nizkih temperaturah. Čim večja je koncentracija, tem višja je temperatura, pri kateri se krioglobulini obarjajo. Ločimo tri vrste krioglobulinov: tip I (monoklonski), tip II (mešani) in tip III (poliklonski).³³ Zadnja dva tipa se klinično izražata v dveh oblikah in sicer kot esencialna in sekundarna krioglobulinemija. Slednja je najpogosteje povezana s HCV, redkeje s HBV^{34, 39} in okužbo s HIV.⁴⁰ Lahko se pojavi tudi kot zaplet avtoimunskih in limfoproliferativnih bolezni.⁴¹

Krioglobulinemični vaskulitis v koži najpogosteje prizadane drobno žilje. Redko se kaže s sliko eksudacijskega mešanoceličnega vaskulitisa malih in srednjevelikih arterij. Medtem ko se tipa II in III histološko najpogosteje izražata kot levkocitoklastični vaskulitis, pri tipu I prevladujejo trombi monoklonskih imunoglobulinov, ki pa niso nujno povezani z izrazitejšo vnetocelično infiltracijo. Z DIF pri večini bolnikov s krioglobulinemičnim vaskulitisom tipa II dokažemo obilne granularne depozite IgM in/ali IgG (lahko v kombinaciji z diskretnimi depoziti IgA) ter C3 komponente komplementa v žilnih stenah (Tab. 1); pri krioglobulinemiji tipa III so depoziti običajno pestrejši, enako sestavo imajo tudi trombi v žilnih svetlinah. Poznamo tudi primere z negativno DIF, kar je morda posledica spremenjene antigenosti krioglobulinov ali njihovega prekritja z drugimi plazemskimi beljakovinami.

Klasični nodozni poliarteritis je redek sistemski vaskulitis, ki prizadane srednjevelike in male arterije.⁴² V klinično sliko nodoznega poliarteritisa sodijo tudi artralgijske, artritis in nevropatija ter prizadetost možganov, gastrointestinalnega sistema, ledvic, oči in testisov⁴³⁻⁴⁵ (Tab. 1). Kožne spremembe so pogoste, večinoma gre za purpurične vozle in razjede na golenih.^{46, 47} Med pogoste spremembe sodi tudi retikularni livedo, medtem ko so makulopapulozni izpuščaji, mehurji in pustularne spremembe redke. Osnovno zdravlilo so glukokortikoidi v visokem odmerku, ki jim v primeru nezadovoljivega učinka dodajo imunomodilirajoče zdravlilo.¹⁸ Nodozni poliarteritis je lahko na kožo in podkožje omejena bolezen. Poteka razmeroma benig-

no in se običajno izraža z bolečimi rdečevijoličnimi vozli in razjedami na golenih, medtem ko se gangrena razvije redko. Po večletnem sledenju velike skupine bolnikov se pri nobenem ni razvila sistemska prizadetost.⁴⁸ V teh primerih je običajno uspešno zdravljenje z glukokortikoidi.

Patogeneza nodoznega poliarteritisa je nejasna. Kaže, da so vsaj pri nekaterih bolnikih v nastanek bolezni vključeni imunski kompleksi, ki jih je včasih možno dokazati z DIF (Tab. 1). Kot možne antigene pri odraslih najpogosteje omenjajo HBV (pri teh bolnikih so ugotovljeni tudi krožeči imunski kompleksi z antigenom HBV),⁴⁹⁻⁵¹ HCV⁵² in HIV,^{53, 54} pri otrocih pa streptokokne skupine A.⁵⁵ Antinevtrofilna citoplazemska protitelesa (ANCA) so prisotna pri manj kot 5 % bolnikov.⁵⁶

Histološko je za nodozni poliarteritis značilen nekrozantni in eksudacijski vaskulitis mišičnih arterij v globokem dermisu in podkožju, čeprav je ob tem lahko izražen tudi levkocitoklastični vaskulitis drobnega žilja v povrhnjem dermisu^{57, 58} (Tab. 1). Vaskulitis značilno prizadane samo posamezne odseke arterije, ki zato izgleda »vozličasto«. Segmentna prizadetost je tudi razlog lažno negativnega oziroma nespecifičnega histološkega izvida, predvsem v majhnih tkivnih vzorcih. Poleg tega so pogosto vzorci tudi preplitvi, zato v njih ni zajetih večjih žil.

ANCA-pozitivni vaskulitisi

Med ANCA-pozitivne, imunske borne sistemske vaskulitise sodijo mikroskopski poliangiitis, Wegenerjeva granulomatoza in Churg-Straussin sindrom (Tab. 1). Obstajajo tudi ANCA-pozitivni vaskulitisi, ki so na kožo omejena bolezen.⁵⁹

ANCA so skupina sorodnih avtoprotiteles, usmerjenih proti antigenom v citoplazmi nevtrofilnih granulocitov in monocitov. Patogenetsko in diagnostično najpomembnejša tarčna antigena sta mieloperoxidaza (MPO) in proteinaza 3 (PR3). Medtem ko so MPO-ANCA najpogostejša pri mikroskopskem poliangiitisu⁶⁰ in Churg-Straussinim sindromu,⁶¹ so PR3-ANCA največkrat prisotna pri Wegenerjevi granulomatozi⁶² (Tab. 1). ANCA najverjetneje aktivirajo nevtrofilne granulocite, limfocite in makrofage, ki nato sproščajo encime in citokine, ključne za nastanek tkivne okvare.⁶² Čeprav izvid DIF največkrat boren, včasih pri ANCA-pozitivnih vaskulitidih ugotovimo v koži granularne imunske depozite. Možni razlagi sta, da se imunski kompleksi stvarjajo sekundarno: 1. sistemsko, kot je včasih primer tudi pri nekaterih avtoimunskih boleznih, ki primarno niso imunske kompleksne (npr. sistemska skleroza, Sjögrenov sindrom); 2. lokalno, kot vidimo pri različnih lokaliziranih vnetnih procesih v koži.

Pri *mikroskopskem poliangiitisu* so najpogosteje prizadeti koža in ledvice,^{6, 58, 63} opisujejo tudi pulmorenalni sindrom⁵⁶ (Tab. 1). Za razliko od Wegenerjeve granulomatoze ima mikroskopski poliangiitis slabo opredeljena diagnostična merila in se pogosto diagnozo postavi z izključevanjem. Kožne spremembe se pojavljajo pri 40 % bolnikov, najpogosteje kot purpura, podplutbe in razjede, večinoma na golenih.⁶³ Mikroskopski poli-

angiitis z ledvično ali pljučno prizadetostjo zdravijo z visokim odmerkom glukokortikoidov v kombinaciji s pulzno aplikacijo ciklofosfamida.¹⁸

Histološko v koži izstopa fibrinoidna nekroza stene arteriol in malih arterij, ki so infiltrirane pretežno z nevrotrofilnimi granulociti. Možen je tudi sočasni levkocitoklastični vaskulitis postkapilarnih venul in kapilar.

Wegenerjeva granulomatoza se lahko prične z ulceroznim ali gnojnim vnetjem sluznice nosu, paranazalnih sinusov in srednjega ušesa.⁶⁴ Značilni so granulomi v zgornjih in/ali spodnjih dihalih. Glomerulonefritis je zelo pogost (Tab. 1) in bistveno vpliva na izid bolezni. Pogosto opisujejo tudi prizadetost centralnega in perifernega živčevja ter oči. Opisana je tudi prizadetost temporalne arterije, ki je klinično podobna gigantoceličnemu arteritisu.⁶⁵ Kožne spremembe opisujejo pri 14–50 % bolnikov^{66–68} in vključujejo purpuro, podplutbe, vozle in razjede na spodnjih okončinah, včasih tudi pyoderma gangrenosum. Kaže, da prisotnost kožnih sprememb korelira z aktivnostjo bolezni. Poleg kože je pogosto prizadeta tudi sluznica ust.⁶⁹ Z zdravljenjem s pulzno aplikacijo ciklofosfamida v kombinaciji z visokimi odmerki glukokortikoidov je možno doseči popolno umiritev bolezni pri večini bolnikov, vendar so ponovna poslabšanja pogosta.¹⁸

Vaskulitis pri Wegenerjevi granulomatozi prizadane žilje iste velikosti in ima podobno histološko sliko kot mikroskopski poliangiitis, ob tem da je vnetje pri Wegenerjevi granulomatozi lahko tudi granulomsko⁷⁰ (Tab. 1). Levkocitoklastični vaskulitis opisujejo pri 33–80 % bolnikov s kožno prizadetostjo.⁷⁰ Pogosto je histološka slika nespecifična, pri tem opisujejo »kronične« (enojedrnocelične) vnetne infiltrate.⁷⁰

Churg-Straussin sindrom ali alergijsko granulomatozo z angiitisom sta leta 1951 opisala Jacob Churg in Lotte Strauss.⁷¹ Zanj so značilni astma, multisistemski nekrotizirajoči vaskulitis, zunajžilni granulomi in eozinofilija (>10 %)^{72, 73} (Tab. 1). Pogosti so tudi alergijski rinitis, pnevmonitis in glomerulonefritis ter prizadetost srca, perifernega živčevja in prebavil. Diagnostična merila niso povsem enotna.^{1, 72, 73} Bolezen je zelo redka, večinoma prizadane odrasle v tretji in četrti dekadi, medtem ko se pri otrocih pojavi le izjemoma.⁷⁴ Koža je prizadeta pri 40–70 % bolnikov, najpogosteje v zagonih, opisujejo purpuro, papule, vezikule, urtikarijo, boleče vozle in razjede, najpogosteje na udih.^{75–78}

Vozli so purpurne barve in pogosto imajo centralno ulceracijo. Najpogostejši so na iztezni strani komolca in na prstih rok. Z zdravljenjem z visokimi odmerki glukokortikoidov se bolezen dolgotrajno umiri pri večini bolnikov, včasih je potrebna kombinacija z imunomodulirajočimi zdravili.¹⁸

Histološko so v koži pogosti zunajžilni nekazeozni granulomi s centralno fibrinoidno nekrozo. Vaskulitis prizadane žilje iste velikosti in ima podobno histološko sliko kot mikroskopski poliangiitis in Wegenerjeva granulomatoza, vendar so v vnetnem infiltratu pri Churg-Straussinem sindromu praviloma zelo številni eozinofilni granulociti. Levkocitoklastični vaskulitis povrhnjih drobnih žil opisujejo pri približno polovici bolnikov s kožno prizadetostjo.⁷⁷ Pogosto je povezan z nekrozantnim vaskulitisom arterij v globokem dermisu in podkožju.

Zaključki

Kožni vaskulitisi so klinično, etiopatogenetsko in histološko različne bolezni, ki se lahko pojavijo samostojno ali pa v sklopu sistemske prizadetosti. Poleg klinične slike ter ustreznih kliničnih in laboratorijskih preiskav je za diagnozo pogosto potrebna tudi biopsija kože. Pri odvzemu bi klinični zdravnik moral upoštevati navodila, ki jih podajamo v prispevku. S histološko in direktno imunofluorescenčno preiskavo lahko vaskulitis natančneje opredelimo, za dokončno diagnozo pa sta ključni klinično-patološka korelacija in sledenje bolnika.

Literatura

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy et al. Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187–92.
- Jennette JV, Falk RJ. Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 10–6.
- Braverman IM, Yen A. Demonstration of immune complexes in spontaneous and histamine - induced lesions and in normal skin of patients with leucocytoclastic vasculitis. *J Invest Dermatol* 1975; 64: 105–12.
- Ekenstam EA, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol*, 1984; 120: 484–9.
- Churg J, Churg A. Idiopathic vasculitis and secondary vasculitis: a review. *Mod Pathol* 1989; 2: 144–60.
- Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ. Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis). *Semin Diagn Pathol* 2001; 18: 3–13.
- Gibson IE, Winkelmann RK. Cutaneous granulomatous vasculitis: its relationship to systemic disease. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 492–501.
- Massa MC, Su WPD. Lymphocytic vasculitis: is it a special clinicopathologic entity? *J Cutan Pathol* 1984; 11: 132–9.
- Carlson JA, Mihm MC Jr, LeBoit PE. Cutaneous lymphocytic vasculitis: a definition, a review, and a proposal for classification. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13: 72–90.
- LeBoit PE. Vasculitis: the true and the near true. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 267–9.
- Kossard S. Defining lymphocytic vasculitis. *Australas J Dermatol* 2000; 41: 149–55.
- Sams WM. Hypertensivity angiitis. *J Invest Dermatol* 1989; 93 Suppl: 78–81.
- Calabrese LH, Duna GF. Drug-induced vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 34–40.
- Millikan LE, Flynn TC. Infectious etiologies of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999; 17: 509–14.
- Daoud MS, Gibson LE, Daoud S, el-Azhary RA. Chronic hepatitis C and skin diseases: a review. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 559–64.
- Greer JM, Longley S, Edwards NL, Elfenbein GJ, Panush RS. Vasculitis associated with malignancy: experience with 13 patients and literature review. *Medicine* 1988; 67: 220–30.
- Hasler P, Kistler H, Gerber H. Vasculitides in hairy cell leukemia. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 134–42.
- Gašperšič N, Rozman B. Vaskulitični sindromi. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Litera picta; 2005. p. 1427–39.
- Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1114–21.
- Duquesnoy B. Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol* 1991; 5: 253–61.
- Patrignelli R, Sheikh SH, Shaw-Stiffel TA. Henoch-Schönlein purpura. A multisystem disease also seen in adults. *Postgrad Med* 1995; 97: 123–4.
- Tancrede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, Flageul B, Morel P, Rybojad M. Schönlein-Henoch purpura in adult patients. *Arch Dermatol* 1997; 438–42.

23. García-Porrúa C, Gonzales-Gay MA. Comparative clinical and epidemiological study of hypersensitivity vasculitis versus Henoch-Schönlein purpura in adults. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 404-12.
24. Maestri A, Malacarne P, Santini A. Henoch-Schönlein syndrome associated with breast cancer. A case report. *Angiology* 1995; 46: 625-7.
25. Blanco R, González-Gay MA, Ibañez D, Alba C, Perez de Llano LA. Henoch-Schönlein purpura as a clinical presentation of small cell lung cancer. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 545-7.
26. Pertuiset E, Liote F, Launay-Russ E, Kemiche F, Cerf-Payrastle I, Chesneau AM. Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 360-7.
27. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 859-64.
28. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 441-8.
29. Sánchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, Dicken CH. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 599-605.
30. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 231-8.
31. 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: 899-905.
32. Jones RR, Bhogal B, Dash A, Schifferli J. Urticaria and vasculitis: a continuum of histological and immunopathological changes. *Br J Dermatol* 1983; 108: 695-703.
33. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-88.
34. Lie JT. Infection related vasculitis. In: Churg A, Churg J, eds. *Systemic vasculitides*. New York: Igaku-Shoin; 1991. p 243-56.
35. Ellis FA. The cutaneous manifestations of cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1964; 89: 690-7.
36. Cohen SJ, Pittelkow MR, Daniel Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 21-7.
37. Nir MA, Pick AI, Schreiber S, Feveman EJ, Tikva P. Mixed IgG-IgM cryoglobulinemia with follicular pustular purpura. *Arch Dermatol* 1974; 109: 539-42.
38. Huff JC, Weston WL, Carr RI. Mixed cryoglobulinemia, 125 ICIq binding and skin immunofluorescence in erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 375-7.
39. Durand JM, Lefevre P, Harle JR, Boucrat J, Vitviski L, Soubeyrand J. Cutaneous vasculitis and cryoglobulinemia type II associated with hepatitis C infection. *Lancet* 1991; 337: 449-500.
40. Gherardi R, Belec L, Mhiri C, Gray F, Lescs MC, Sobela A, et al. The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus - infected patients. A clinicopathologic evaluation. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1164-74.
41. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, et al. Cryoglobulinemias: a multicentre study of early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *QJM* 1995; 88: 115-26.
42. Bonsib SM. Polyarteritis nodosa. *Semin Diagn Pathol* 2001; 18: 14-23.
43. Akova YA, Jabbur NS, Foster CS. Ocular presentation of polyarteritis nodosa. Clinical course and management with steroid and cytotoxic therapy. *Ophthalmology* 1993; 100: 1775-81.
44. Warfield AT, Lee SJ, Phillips SM, Pall AA. Isolated testicular vasculitis mimicking a testicular neoplasm. *J Clin Pathol* 1994; 47: 1121-3.
45. Guillevin L, Lhote F, Gallais V, Jarrousse B, Royer I, Gayraud M, et al. Gastrointestinal tract involvement in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Ann Med Interne* 1995; 146: 260-7.
46. Borrie P. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* 1972; 87: 87-95.
47. Díaz-Perez JL, Winkelmann RK. Cutaneous periarteritis nodosa. *Arch Dermatol* 1974; 110: 407-14.
48. Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathologic study of 79 cases. *Br J Dermatol* 1997; 36: 706-13.
49. Duffy J, Lidsky MD, Sharp JT. Polyarthritides, polyarthritides, and hepatitis B. *Medicine* 1976; 55: 19.
50. Druete T, Barbanel C, Jungers P, Digeon M, Poisson M, Brivet F, et al. Hepatitis B antigen associated periarteritis nodosa in patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med* 1980; 68: 86-90.
51. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget F, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation in 41 patients. *Medicine* 1995; 74: 238-53.
52. Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, Wright TL, Brecher ME. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993; 20: 304-9.
53. Font C, Miró O, Pedrol E, Masanés F, Coll-Vinent B, Dasademont J, et al. Polyarteritis nodosa in human immunodeficiency virus infection: report of four cases and a review of the literature. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 796-9.
54. Chetty R. Vasculitides associated with HIV infection. *J Clin Pathol* 2001; 54: 275-8.
55. Fink CW. The role of the streptococcus in poststreptococcal reactive arthritis and childhood polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1991; 18 Suppl 29: 14-20.
56. Guillevin L. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. In: Ball GV, Bridges SL, eds. *Vasculitis*. New York: Oxford University Press; 2002.
57. Moskowitz RW, Baggenstoss AH. Histopathologic classification of periarteritis nodosa: a study of 56 cases confirmed at necropsy. *Mayo Clin Proc* 1963; 38: 345-57.
58. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis, presentation, pathology and prognosis. *QJM* 1985; 56: 467-83.
59. Irvine AD, Bruce IN, Walsh M, Burrows D, Handley J. Dermatological presentation of disease associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: a report of two contrasting cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1996; 134: 924-8.
60. Homas PB, David-Bajar KM, Fitzpatrick JE, West SG, Tribelhorn DR. Microscopic polyarteritis: report of a case with cutaneous involvement and antimyeloperoxidase antibodies. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1223-8.
61. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.
62. Gross WL, Csernok E, Trabandt A. Wegener's granulomatosis: pathogenesis. In: Ball GV, Bridges SL, eds. *Vasculitis*. New York: Oxford University Press; 2002.
63. Rodgers H, Guthrie JA, Brownjohn AM, Turney JH. Microscopic polyarteritis: clinical features and treatment. *Postgrad Med J* 1989; 65: 515-8.
64. Kempf HG. Clinical picture and immunology of Wegener's granulomatosis. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1990; 111: 67-9.
65. Nishino HM, DeRemee RA, Rubino FA, Parisi JE. Wegener's granulomatosis associated with vasculitis of the temporal artery: report of 5 cases. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 115-21.
66. Hu CH, O'Loughlin S, Winkelmann RK. Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 175-82.
67. Reed WB, Jenson AK, Konwaler BE. The cutaneous manifestations in Wegener's granulomatosis. *Acta Derm Venereol* 1963; 43: 250-64.
68. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histologic and immunopathologic features of thirty patients. *Am Acad Dermatol* 1994; 31: 605-12.
69. Patten SF, Tomecki KJ. Wegener's granulomatosis: cutaneous involvement and oral mucosal disease. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 710-8.
70. Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS, Fauci AS, Stern JB, Travis WD. Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 161-72.
71. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27:27-30.

72. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 26-37.
73. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361: 587-94.
74. Mpofu C, Bakalinova D, Kazi MA, Dawson KP. Churg-Strauss syndrome in childhood. *Ann Trop Paediatr* 1995; 15: 341-4.
75. Strauss L, Churg J, Zak F. Cutaneous lesions of allergic granulomatosis: a histopathologic study. *J Invest Dermatol* 1951; 17: 349-59.
76. Dicken CH, Winkelmann RK. The Churg-Strauss granuloma: cutaneous, necrotizing, palisading granuloma in vasculitis syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 576-80.
77. Crotty CP, Deremee RA, Winkelmann RK. Cutaneous clinicopathologic correlation of allergic granulomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 571-81.
78. Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, Su WP. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 199-233.

Prispelo 2009-05-13, sprejeto 2009-06-03