

Trudności diagnostyczne w układowych zapaleniach naczyń w materiale klinicznym Oddziału Reumatologii CSK MSWiA

Diagnostic problems of vasculitis in the clinical material of Rheumatology Department CSK MSWiA

Małgorzata Wiśłowska, Katarzyna Klimowicz, Mariusz Rok

Oddział Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie, ordynator Oddziału dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska

Słowa kluczowe: układowe zapalenia naczyń, klasyfikacja Chapel Hill, leukocytoklastyczne zapalenia naczyń.

Key words: systemic vasculitides, nomenclature of systemic vasculitides, leukocytoclastic vasculitides.

Streszczenie

Układowe zapalenia naczyń stwarzają olbrzymie problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Ich doniosłość jest odwrotnie proporcjonalna do częstości występowania, ponieważ są to choroby występujące rzadko, w liczbie od kilku do kilkudziesięciu przypadków na milion osób. Obejmują one wiele zespołów – od łagodnych, przemijających, do bardzo ciężkich o niepomyślnym przebiegu, w przypadkach, gdy ciężko uszkodzone naczynia, powodując upośledzony przepływ krwi, wywołują zmiany niedokrwienne narządów. Śmiertelność w tej grupie chorych jest wysoka, a rokowanie po osiągnięciu remisji najczęściej niepewne. Klasyfikacja zapaleń naczyń nie jest także łatwa i mimo różnych modyfikacji żadna z obecnie stosowanych nie jest doskonała. W pracy przedstawiono trudności diagnostyczne w przypadkach układowych zapaleń naczyń obserwowanych na Oddziale Reumatologii CSK MSWiA od 1.01.2006 do 30.06.2006 r.

Summary

The systemic vasculitides represent a significant diagnostic and management problem. Their impact is out of proportion to their incidence, because these diseases are rare, numbering between a few to several tens per million people. Vasculitis may be localised and clinically insignificant or more generalised with severe life threatening complications, when damaged vessels cause insufficient blood flow and ischaemia with serious internal organ dysfunction. Mortality in this group of patients is high and prognosis even in remission is poor. The classification of vasculitis is not easy and in spite of modifications none is very good. This study presents diagnostic problems of vasculitis in cases observed in the Rheumatology Department between 1.01.2006 and 30.06.2006.

Wstęp

Układowe zapalenia naczyń stwarzają olbrzymie problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Ich doniosłość jest odwrotnie proporcjonalna do częstości występowania. Układowe zapalenia naczyń to choroby występujące rzadko, w liczbie od kilku do kilkudziesięciu przypadków na milion osób, zależnie od rejonu geograficznego [1].

Chociaż choroby te są opisywane jako rzadkie, ostatnie badania sugerują, że częstość występowania zapaleń naczyń może się zwiększać. Obejmują one wiele zespołów – od łagodnych, przemijających, do bardzo ciężkich o niepomyślnym przebiegu, w przypadkach, gdy ciężko uszkodzone naczynia, powodując upośledzony przepływ krwi, wywołują zmiany niedokrwienne narządów. Śmiertelność

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska, Oddział Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

Praca wpłynęła: 13.09.2006 r.

w tej grupie chorych jest wysoka, a rokowanie po osiągnięciu remisji najczęściej niepewne.

Uszkodzenie dużych i średnich tętnic może powodować upośledzenie perfuzji ważnych dla życia narządów, natomiast następstwa zajęcia drobnych naczyń często zależą od lokalizacji narządowej, np. zajęcie tylko skóry może być klinicznie nieistotne, natomiast zmiany w mózgu czy nerkach mogą doprowadzić nawet do zgonu [2].

Żadna z dotychczas proponowanych klasyfikacji zapaleń naczyń nie jest dobra, ponieważ zarówno cechy kliniczne, jak i morfologiczne wielu typów zapaleń naczyń nakładają się na siebie [3]. Klasyfikacja zapaleń naczyń nie jest także łatwa i mimo różnych modyfikacji żadna z obecnie stosowanych nie jest doskonała. W 1994 r. została opracowana najnowsza klasyfikacja zapaleń naczyń, w której jako główne kryterium podziału przyjęto wielkość zajętych procesem zapalnych naczyń. Najbardziej jasny i zrozumiały wydaje się podział, w którym uwzględniono wielkość zajętego naczynia oraz zmiany morfologiczne.

Klasyfikacja zapaleń naczyń wg *Chapel Hill Consensus Conference* z 1994 r. [4]:

1. Zapalenia dużych naczyń:

- olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic,
- choroba Takayasu.

2. Zapalenia średnich naczyń:

- guzkowe zapalenie tętnic,
- choroba Kawasaki.

3. Zapalenia małych naczyń:

- ziarniniakowatość Wegenera,
- zespół Churga i Strauss,
- mikroskopowe zapalenie tętnic,
- płamica Henocha-Schönleina,
- krieglobulinemia samoistna mieszana,
- leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry.

Powyższy podział obejmuje zespoły chorobowe, które poza rozmiarem naczynia i nieco odmiennym obrazem histopatologicznym różnią się również sposobem leczenia. Choroby typu martwiczych zapaleń naczyń wymagają najbardziej agresywnej terapii i poza kortykosteroidami stosuje się zawsze leczenie immunosupresyjne, przede wszystkim cyklofosfamidem [5]. W zespole zapaleń naczyń z nadwrażliwości podaje się przeważnie kortykosteroidy, w niektórych tylko przypadkach łącznie z cyklofosfamidem (np. w samoistnej mieszanej krieglobulinemii). W przypadkach zajęcia dużych naczyń u większości chorych stosuje się kortykosteroidy.

Celem pracy było przedstawienie przypadków układowego zapalenia naczyń obserwowanych na Oddziale Reumatologii CSK MSWiA od 1.01.2006 do 31.06.2006 r.

W tym okresie u 5 chorych stwierdzono układowe zapalenia naczyń: u 4 leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, a u 1 chorego niesklasyfikowane zapalenie naczyń.

Materiał i metody

Pierwszy chory to mężczyzna, lat 68, z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, stabilną chorobą wieńcową, po implantacji zastawki MH 23 w ujście aortalne z powodu niedomykalności zastawki aortalnej, po elektroresekcji prostaty i operacyjnym leczeniu dyskopatii na poziomie L5/S1. Od roku u chorego występował ból stawów śródrečno-palczkowych i międzypalczkowych bliższych, nadgarstkowych oraz śródstopno-palczkowych, stawów biodrowych i kolanowych (VAS 80 mm), wielogodzinna sztywność poranna, obniżenie masy ciała (10 kg), od 6 mies. zlewne, drobnoplamiste, żywoczerwone wykwity skórne, stany podgorączkowe. Ponadto od kilku lat pogorszenie słuchu, niemal całkowity zanik węchu, wielokrotne epizody krwiotłucia, chory przewlekłe przyjmował acenokumarol z powodu implantacji sztucznej zastawki serca. W dniu przyjęcia na oddział chory był w stanie ogólnym dość dobrym. Na skórze całego ciała, zwłaszcza na podudziach, występowała zlewna, punktowa płamica krwotoczna, *livedo reticularis*, hepatomegalia, obrzęki stawów nadgarstkowych i śródrečno-palczkowych II–IV symetryczne oraz lewego skokowego, zaniki mięśni rąk. W badaniach laboratoryjnych z odchyłami od stanu prawidłowego stwierdzono białkomocz (102 mg/dl, dobową utratę maksymalnie 3,01 g), podwyższony OB (42 mm/godz.) i stężenie CRP w surowicy (69,1 mg/l), niskie stężenie żelaza (20 µg/dl, N >59), obniżone stężenie dopełniacza – C3 51 mg/dl (N 90–180), C4 8 mg/dl (N 10–40), obecność przeciwciał ANA (49,38 j./ml, N <23), c-ANCA (9,06 j./ml, N <8), przeciwciał antykardiolipinowych (IgM 11,14 j./ml, IgG 14,65 j./ml, N <10). W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono zrosty u podstawy płuc, w HRCT włóknienie płuc w postaci obrazu *szyby mlecznej*, w badaniach radiologicznych rąk i stóp pojedyncze geody. CT zatok przynosowych uwiódłocniło w ścianach przyśrodkowych zatok szczękowych odcinkowe ubytki, nieprawidłowe połączenia światła zatok z jamą nosową, ale w badaniu histopatologicznym polipa jamy nosowej nie stwierdzono cech mikroskopowych ziarniniaka Wegenera. W trakcie hospitalizacji po podaniu leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) obserwowano gwałtowną progresję zmian skórnych oraz masywne krwiotłucie. W bronchoskopii, badaniu cytologicznym i bakteriologicznym popłuczyn oskrzelowych nie stwierdzono zmian patologicznych. Badanie histopatologiczne wycinka skórno wykazało obecność rozproszonych, okołonaczyniowych nacieków zapalnych, złożonych przeważnie z granulocytów obojęt-

noctonnych. Po podaniu glikokortykosteroidów (prednizon w dawce 1 mg/kg masy ciała) uzyskano szybką poprawę samopoczucia, ustąpienie stanów podgorączkowych, dolegliwości stawowych, redukcję wykwitów skórnych, białkomoczu, poprawę obrazu morfologii krwi. U chorego rozpoznano leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (LZN), być może wtórne w przebiegu rozwijającego się reumatoidalnego surowiczego zapalenia stawów. Z powodu włóknienia płuc chory został skierowany do Instytutu Gruźlicy.

Drugi przypadek to 52-letnia chora z 11-letnim wywiadem plamicy naczyńniowej na skórze kończyn i tułowia, u której z powodu klinicznego podejrzenia leukocytoklastycznego zapalenia naczyń skóry (jednak bez weryfikacji histologicznej) stosowano w okresach zaostrzeń kortykosteroidy. Chora z nadciśnieniem tętniczym, z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy, splenomegalią, niedokrwistością (hemoglobina poniżej 6 g/l) wymagającą przetaczania masy erythrocytarnej, małopłytkowością, podwyższonymi parametrami stanu zapalnego i niewydolności nerek, białkomoczem. Stwierdzono także krioglobulinemię mieszaną z obecnością poliklonalnych immunoglobulin klasy IgG, IgM, IgA, obecność przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM i IgG, kompleksów immunologicznych, obniżenie stężenia dopełniacza – komplementu C3 73 mg/dl (N 90–180), C4 <6 mg/dl (N 10–40). Nie stwierdzono antygeny HBs, przeciwciał HCV, przeciwciał ANA i ANCA. Po wykonaniu trepanobiopsji w obrazie histopatologicznym stwierdzono naciek szpiku komórkami chłoniaka złośliwego śledzionowego strefy brzeżnej (SMZL).

Trzecia chora to 49-letnia kobieta z ok. 20-letnim wywiadem niespecyficznego dolegliwości bólowych stawów, z 2-godzinną sztywnością poranną, z okresowo występującym rumieniem skóry twarzy, pękaniem skóry palców, krwistą i ropno-krwistą wydzieliną z nosa, osłabieniem, stanami podgorączkowymi, dużymi wahaniami ciśnienia tętniczego, epizodami bólów głowy, wzdęciami, bólami brzucha, zaburzeniami perystaltyki jelit. Ponadto u chorej występowały bóle i ograniczenie ruchomości kręgosłupa szyjnego i lędźwiowego, a w badaniach obrazowych (CT i NMR kręgosłupa) uwidoczniono przepukliny jąder miażdżystych krążków międzykręgowych C4-C5 i L5-L6. Ze względu na występowanie parestezji wykonano badanie EMG, badanie współczulnych potencjałów skórnych oraz somatosensorycznych potencjałów wywołanych, które potwierdziły uszkodzenie nerwów na poziomie korzeniowym. W badaniu EMG stwierdzono niewielkie aksonalne uszkodzenie nerwu strzałkowego lewego.

Podczas badania w trakcie przyjęcia na oddział stwierdzono dobry ogólny stan pacjentki, ograniczenie

ruchomości kręgosłupa, a w badaniach laboratoryjnych, poza nieznacznie podwyższonym OB, nie wykazano odchyłań od stanu prawidłowego. Ze względu na zgłaszaną patologiczną wydzielinę z nosa chora była konsultowana laryngologicznie, w badaniu radiologicznym zatok przynosowych nie stwierdzono zmian patologicznych. Wynik badania na obecność c-ANCA był ujemny. W wycinku skórno-mięśniowym w badaniu histopatologicznym wokół drobnych naczyń stwierdzono niezbyt obfite nacieki komórek limfoidalnych wokół naczyń krwionośnych, skrzepliny szkliste w pojedynczych naczyniach oraz cechy następstw ogniskowego niedokrwienia tkanki tłuszczowej z obecnością lipofagów i pojedynczych komórek olbrzymich. Jednak ze względu na dobry stan ogólny, brak uszkodzenia narządów wewnętrznych oraz brak zgody chorej na leczenie kortykosteroidami nie podjęto leczenia immunosupresyjnego. Zalecono małe dawki kwasu acetylosalicylowego i pentoksyfiliny. Rozpoznano niesklasyfikowane zapalenie naczyń, przepukliny jąder miażdżystych krążków międzykręgowych C5-C6 i L4-L5 oraz zespół jelita nadwrażliwego.

Czwarty chory to 54-letni mężczyzna z wieloletnim wywiadem cukrzycy typu 2, leczony insuliną, z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, nadciśnieniem tętniczym, wyrównaną przewlekłą niewydolnością krążenia, polineuropatią, nadżerkowym zapaleniem błony śluzowej żołądka, żylakami odbytu, chorobą zwyrodnieniową stawów i kręgosłupa, zmianami zakrzepowymi żył powierzchownych podudzi. Od 2 lat występowała narastająca duszność, obrzęki podudzi, bóle stawowe, krwioplucie, bóle głowy, bóle w klatce piersiowej o charakterze opłucnowym, bóle stawów nadgarstkowych, śródrečno-paliczkowych, łokciowych. Z powodu hepatosplenomegalii, limfadenopatii, gorączki, trzycyfrowego OB, leukocytozy i małopłytkowości wielokrotnie wykonywano trepanobiopsje, mielogramy, badania cytogenetyczne, histopatologiczne węzła chłonnego, nie stwierdzając pierwotnych zmian patologicznych układu krwiotwórczego. W następujących badaniach (CT klatki piersiowej, jamy brzusznej, koronarografii, badaniu echo serca, gastrokopii, kolonoskopii) z odchyłań od stanu prawidłowego stwierdzono: znaczną ilość płynu w worku osierdziowym, pakiety węzłów chłonnych w obrębie klatki piersiowej, jamy brzusznej, szyi, pogrubienie odcinkowe opłucnej płuca lewego. W badaniu EMG stwierdzono cechy neuropatii ruchowej i czuciowej (aksonalno-demielinizacyjne uszkodzenie na poziomie pni nerwowych). W badaniu histopatologicznym wycinka oskrzeli przewlekły stan zapalny, a w badaniach laboratoryjnych z odchyłań od stanu prawidłowego: małopłytkowość, białkomocz do 0,5 g/dobę, obecność przeciwciał

p-ANCA i ACA w surowicy, komplement C3 – 80 mg/dl, C4 – 5 mg/dl. Po podaniu pół roku wcześniej prednizonu w początkowej dawce 60 mg/dobę ustąpił płyn w osierdziu, zmniejszyła się limfadenopatia, leukocytoza, OB. W dniu badania chory przyjmował 20 mg prednizonu.

Podczas badania w dniu przyjęcia pacjent był w stanie ogólnym dość dobrym, z dusznością, odżywienie nadmierne, teleangiektazje na skórze twarzy i dekolcie, na skórze rąk i głowy drobne punktikowate owrzodzenia, obrzęki i zmiany troficzne podudzi, ginekomastia, brzuch wzdęty, przepuklina pępkowa. W echo serca nie stwierdzono płynu w worku osierdziowym, a jedynie cechy upośledzonej funkcji lewej komory, a w badaniu radiologicznym klatki piersiowej cechy niewielkiego zastoiny w krążeniu płucnym. W trakcie hospitalizacji występowały epizody krwiopłucia, w czasie bronchoskopii w oskrzelach nie znaleziono punktu krwawienia, a jedynie cechy makro- i mikroskopowe przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej. Ze względu na epizody krwiopłucia wstrzymano się z zastosowaniem leczenia przeciwkrwepłiwego.

W wycinku skórno-mięśniowym stwierdzono w tkance podskórnej zapalenie tkanki tłuszczowej z martwicą przegród łącznotkankowych i cechy zapalenia leukocyto-klastycznego naczyń. Uwzględniając całość obrazu klinicznego oraz obecność przeciwciał p-ANCA w surowicy, rozpoznano martwicze zapalenie drobnych naczyń o typie LZN oraz *panniculitis*. Ze względu na zaburzenia w układzie oddechowym w postaci nawracającego krwiopłucia i powiększenia węzłów chłonnych w śródpiersiu chorego skierowano na dalsze badania do Instytutu Gruźlicy, gdzie zaplanowano biopsję płuca i węzłów chłonnych.

Piąty chory to 46-letni mężczyzna z objawami polineuropatii czuciowej i niedowładem nerwu strzałkowego prawego, z towarzyszącymi wysokimi wskaźnikami stanu zapalnego (OB 51 mm/godz., CRP 29 mg/dl). Przed 2 laty, na początku choroby, występowały stany gorączkowe, rumieniowe wykwity na skórze podudzi, redukcja masy ciała. W badaniach immunologicznych stwierdzono w surowicy obecność przeciwciał ANA 1:320, typ świecenia drobnoplamiście, niskie miano przeciwciał nDNA i przeciwciał RNP, nie stwierdzono przeciwciał ANCA, antygeny Hbs, przeciwciał HCV. W wycinku skórno-mięśniowym stwierdzono zapalenie naczyń z obecnością granulocytów i limfocytów w nacieku zapalnym w skórze i mięśniu. Naczynia tętnicze o znacznej proliferacji błony wewnętrznej prowadzącej nawet do całkowitego zamknięcia światła. W barwieniu preparatów na obecność krętków wg metody Warthin Starry uzyskano dodatni wynik. U chorego rozpoznano LZN, być może w przebiegu infekcji krętkowej (borelioza?). W celu potwierdzenia boreliozy pacjent został skierowany do szpitala zakaźnego.

Omówienie

U opisanych chorych przedstawiono trudności diagnostyczne, z którymi spotyka się klinicysta w przypadku występowania układowych zapaleń naczyń.

U pierwszego chorego na podstawie obrazu klinicznego – występowanie symetrycznych obrzęków stawów rąk, wielogodzinna sztywność poranna – wzięto pod uwagę możliwość początku reumatoidalnego surowiczo ujemnego zapalenia stawów, a po dużej dawce kortykosteroidów obrzęki stawów ustąpiły. Przypuszcza się, że leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń (LZN) skóry mogło być wtórne do reumatoidalnego zapalenia stawów, bo chociaż wiadomo, że LZN towarzyszy infekcjom, zwłaszcza przewlekającym się infekcjom górnych dróg oddechowych (głównie paciorkowcowe), zapaleniu wsierdza, WZW typu B i C, HIV oraz procesom rozrostowym [1, 6], paraproteinemiom lub w wyniku reakcji nadwrażliwości na leki [7, 8], to jednak układowe choroby tkanki łącznej stanowią w 10–15% przyczynę LZN [9]. LZN zwykle występuje w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zespołu Sjögrena oraz tocznia rumieniowatego układowego, pogarszając przebieg choroby i rokowanie. Być może u pierwszego chorego rozwijało się seronegatywne reumatoidalne zapalenie stawów.

Chociaż wiadomo, że LZN najczęściej towarzyszy chorobom układowym tkanki łącznej, to jednak wiele czynników wywołujących powoduje, że coraz częściej stwierdza się związek między zwiększonym ryzykiem rozwoju złośliwego procesu nowotworowego a zapaleniem naczyń z tworzeniem przeciwciał ANCA [1, 10, 11]. Ostatnie obserwacje dotyczące związku zwiększonego ryzyka rozwoju procesu nowotworowego (zwykle limfoproliferacyjnego) i zapalenia naczyń z obecnością przeciwciał ANCA świadczą o tym, że można u drugiej chorej z chorobą rozrostową układu chłonnego podejrzewać LZN, pomimo braku weryfikacji histopatologicznej.

Chociaż zmiany w LZN zwykle dotyczą skóry, mogą wystąpić również objawy narządowe, a u osób z towarzyszącą hipokomplementem przebieg choroby jest zwykle gwałtowniejszy, z wielonarządowymi objawami, zwykle zapalenia oczu, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i glomerulopatii [12–14]. Objawy te występowały u czwartego chorego.

Leczenie zapalenia naczyń jest uzależnione od choroby podstawowej. Wycofanie leku, który mógł *wystymulować* chorobę, przynosi szybką poprawę w ciągu 2 tyg. W przypadku LZN z zajęciem naczyń skóry stosuje się kolchicynę lub dapson, należy unikać podawania glikokortykosteroidów. Steroidoterapia jest konieczna w przypadku objawów narządowych (prednizon w dawce 1–2 mg/kg masy ciała), ewentualnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem, azatiopryną czy metotreksatem.

Rokowanie w LZN dotyczącym skóry jest zwykle dobre. Narządowa postać choroby rokuje gorzej ze względu na ryzyko schyłkowej niewydolności nerek, serca czy płuc. W przypadku gwałtownie postępującego przebiegu skuteczna może być terapia lekami biologicznymi (rituksimab) lub dożylnymi wlewami immunoglobulin.

Chorzy trzeci i piąty stanowią przykład trudności w zakwalifikowaniu opisywanych zmian do konkretnego typu zapalenia naczyń, a różnorodność objawów klinicznych występujących u tych chorych dodatkowo stwarzała trudności diagnostyczne. Należy podkreślić, że zapalenie naczyń u piątego chorego było najprawdopodobniej związane z zakażeniem krętkami (borelioza?), które wykazano w badaniu tkankowym (barwienie wg metody Warthin Starry), mimo negatywnych odczynów serologicznych w kierunku boreliozy.

Dziękuję prof. dr hab. med. Teresie Wagner, kierownikowi Zakładu Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii, za konsultację preparatów histopatologicznych.

Piśmiennictwo

1. Curgunlu A, Karter Y, Uyanik O, et al. Leukocytoclastic vasculitis and renal cell carcinoma. *Intern Med* 2004; 43: 256-7.
2. Wagner T. Współczesne spojrzenie na patogenezę zapalenia naczyń. *Reumatologia* 1998; 36: 297-306.
3. Lie JT. Vasculitis, 1815 to 1991: Classification and diagnostic specificity. *J Rheumatol* 1992; 19: 83-9.
4. Janette JC. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
5. De Vita S, Neri R, Bombardieri S. Cyclophosphamide pulses in the treatment of rheumatic diseases: an update. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 179-93.
6. Garcia-Pourra 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.
7. Garcia-Pourra C, Gonzales-Gay MA, Lopez-Lazorro L. Drug associated cutaneous vasculitis in adults in northwestern Spain. *J Rheumatol* 1999; 26: 1942-4.
8. Calabrese LH, Duna, GF. Drug-induced vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 34.
9. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1108-13.
10. Little MA, Smyth CL, Yadav R, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte – microvascular interactions in vivo. *Blood* 2005; 106: 2050-8.
11. Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2000; 43: 1532-5.
12. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.
13. DeAmicis T, Mofid MZ, Cohen B, et al. Hypocomplementemic cutaneous vasculitis: report of 12-year-old girl with SLE. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (5 Suppl): S273-4.
14. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J, et al. Hypocomplementemic cutaneous vasculitis syndrome. Clinical and serological findings in 18 patients. *Medicine* 1995; 74: 24-41.