

Polekowe zapalenie naczyń skóry

Drug-induced cutaneous vasculitis

Grażyna Chodorowska, Dorota Krasowska, Jakub Chodorowski

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska, prof. nadzw. UM

Post Alergol Dermatol 2008; XXV, 5: 220–225

Streszczenie

Polekowe zapalenie naczyń skóry należy do grupy zapaleń małych naczyń krwionośnych. Dotyczy najczęściej włośniczek i pozawłośniczkowych żyłek powierzchownego spłotu naczyniowego skóry. Klinicznie charakteryzuje się wielopostaciowością wykwitów, jednak najbardziej znamienne są palpacyjnie wyczuwalne plamy krwotoczne, a także grudki, wykwity pokrzywkowe, pęcherzykowe, pęcherzowe, przekształcające się wtórnie w nadżerki oraz wykwity wrzodząco-martwicze. Zmiany polekowe stanowią ok. 10–20% przypadków zapalenia małych naczyń. Pierwotnie zajęтым narządem jest skóra, jednak można obserwować także zajęcie narządów wewnętrznych, w tym nerek, mięśni szkieletowych, układu pokarmowego. Wiele preparatów może wywołać zapalenie naczyń, najczęściej jego przyczyną są antybiotyki, insulina, hydantoina, aspiryna, tiazdy, chinina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy, penicylina, allopurinol i leki biologiczne. Należą one do różnych grup chemicznych i farmakologicznych. Od kilkudziesięciu lat klasyfikacja zapaleń naczyń, w tym zapaleń naczyń skóry, wciąż budzi kontrowersje. Dotychczasowe próby oparte na kryterium wielkości zajętych naczyń lub bardziej na cechach histopatologicznych mają nadal charakter roboczy.

Słowa kluczowe: polekowe zapalenie naczyń skóry.

Abstract

Drug-induced cutaneous vasculitis belongs to the small vessel vasculitis group. Most frequently, capillaries and post-capillary venules of the superficial vessel dermal plexus are involved. Clinical presentation is polymorphic, but the most characteristic lesions are: palpable purpura, papules, vesicles, blisters, pustules with secondary erosions, ulceration and skin necrosis. Drug-induced vasculitis accounts for about 10-20% of small vessel cutaneous vasculitis cases. Although skin is the primary involved organ, systemic involvement can occasionally be observed, including kidneys, skeletal muscles, and gastrointestinal tract. Many drugs, belonging to various chemical and pharmacological groups of medicines, can cause vasculitis, including antibiotics, insulins, diuretics, NSAIDs, anticonvulsants, sulphonamides, allopurinol, and biologics. For the last several decades, the classification of vasculitides, including cutaneous vessel vasculitis, has remained a matter of controversy. Up till now, attempts have been based on the vessel size or mostly on the histopathological features and are still regarded as a proposed working classification of vasculitis.

Key words: drug-induced cutaneous vasculitis.

Zapalenia naczyń krwionośnych skóry stanowią heterogenną grupę chorób o różnej przyczynie, których wspólną cechą jest zajęcie ściany naczyniowej przez naciek zapalny, prowadzące do uszkodzenia otaczających tkanek. Choroby te dotyczą głównie małych naczyń skóry, a częstość ich występowania wynosi 15,4–29,7 przypadków na milion osób populacji ogólnej [1]. Polekowe zapalenie naczyń stanowi ok. 10–20% przypadków zapalenia małych naczyń skóry i dotyczy włośniczek oraz pozawłośniczkowych żyłek powierzchownego spłotu naczyniowego

[1–5]. Ostatnie lata dostarczają coraz to nowych danych dotyczących zjawisk patofizjologicznych i mechanizmów patogenetycznych uczestniczących w różnych typach zapaleń naczyń. Pomogą one prawdopodobnie stworzyć nową klasyfikację zapaleń naczyń, która uwzględniłaby zarówno cechy histologiczne, immunohistochemiczne, jak i obraz kliniczny, pierwotny lub wtórny charakter tych chorób oraz obecność objawów układowych. Dotychczasowe próby klasyfikacji, z których najbardziej znane to zaproponowana przez *American College of Rheumatology*

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska, prof. nadzw. UM, Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 13, 20-080 Lublin, tel./faks +48 81 532 36 47, e-mail: grazyna.chodorowska@am.lublin.pl

w 1990 r. oraz konsensus z Chapel Hill z 1994 r., uważane są za niewystarczające i nieadekwatne [6–8]. Biorąc bowiem za podstawę głównie jedno wybrane kryterium (wielkość zajętych naczyń, czynniki etiologiczne, obraz histologiczny), nie uwzględniają ponadto wyników badań ostatnich lat o udziale różnych mediatorów zapalnych i immunologicznych w procesach chorobowych zachodzących w zapaleniach naczyń.

Polekowe zapalenie naczyń skóry (ang. *drug-induced cutaneous vasculitis* – DCV) jest chorobą zapalną, w której ustalonym czynnikiem przyczynowym okazuje się swoisty lek, gdy inne postacie tej choroby zostały wykluczone [9]. Polekowe zapalenie naczyń skóry może rozwijać się po ekspozycji na liczne, powszechnie stosowane leki należące do różnych grup chemicznych i farmakologicznych. Wśród leków wywołujących najczęściej wymienia się antybiotyki (zwłaszcza cefalosporyny, penicyliny, chinolony, wankomycynę), niesteroidowe leki przeciwzapalne (zwłaszcza kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, naproksen), β -blokery, omeprazol, cymetydynę, sulfonamidy, leki przeciwnadciśnieniowe, diuretyczne, przeciwdrgawkowe i antypsychotyczne [2, 4, 5, 10–15]. Jako czynniki przyczynowe opisywano ponadto również leki cytotoksyczne, immunosupresyjne i immunomodulujące, w tym metotreksat, azatioprynę, sirolimus, a także różne ematopoetyczne czynniki wzrostu, interferon α oraz leki hamujące wirus HIV (zidowudyna) [2, 10, 12, 16].

Nowym zjawiskiem jest występowanie polekowego zapalenia naczyń skóry po lekach biologicznych oraz onkologicznych nowej generacji. U 6 pacjentów leczonych bortezomibem (inhibitor 26S proteasomu) z powodu różnych nowotworów hematologicznych obserwowano DCV [9]. Co szczególnie ciekawe, autorzy stwierdzili silny związek między zapaleniem naczyń wywołanym przez bortezomib a dobrą kliniczną odpowiedzią na leczenie u chorych z chłoniakami typu *non-Hodgkin lymphoma* [9]. Sugerowali, że wystąpienie zapalenia naczyń może być swoistym czynnikiem prognostycznym przepowiadającym dobry wynik terapii bortezomibem i dlatego podawanie tego leku tym chorym powinno być kontynuowane [9]. Także Min i wsp. opisywali występowanie DCV po kolejnych cyklach leczenia bortezomibem z powodu szpiczaka mnogiego [17]. Obserwowali oni u pacjenta paradoksalny efekt po podaniu tego preparatu, w postaci znacznego wzrostu surowiczego stężenia czynnika martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor α* – TNF- α), interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP), co mogło wpłynąć na wywołanie zapalenia naczyń [17]. Ostatnio wśród leków biologicznych wskazuje się również na etanercept jako możliwy lek przyczynowy DCV [16, 18]. Szczególnie ciekawe doniesienie dotyczy osoby z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u której wystąpiło to powikłanie, a zmiany skórne znacznie pogorszyły się po zmianie etanerceptu na infliksymab [18].

Patogeneza polekowego zapalenia naczyń

Powstanie krążących kompleksów immunologicznych złożonych z przeciwciał IgG lub IgM i zewnątrzpochodnych antygenów lekowych zapoczątkowuje kaskadę zjawisk zapalnych i immunologicznych, prowadzących do rozwoju zmian klinicznych, obserwowanych na skórze w polekowym zapaleniu naczyń [1, 9, 10, 12]. Potwierdzono obecność dużych stężeń krążących kompleksów immunologicznych u pacjentów i wykazano, że korelują one z uszkodzeniem naczyń [10]. Kompleksy te odkładają się w pozawłośniczkowych żyłkach i włosniczkach, powodując aktywację układu dopełniacza z następną akumulacją leukocytów wielojądrzastych i uwalnianiem wazoaktywnych mediatorów oraz enzymów proteolitycznych, co prowadzi do uszkodzenia ściany naczyniowej [1, 9, 12]. Patogenne są zwłaszcza kompleksy zawierające IgG ze względu na ich dużą zdolność wiązania antygeny i aktywacji dopełniacza [19]. W pierwszej fazie zapalenia najważniejszą rolę odgrywają anafilotoksyny C5a i C3a, które przyciągają neutrofile i monocyty/makrofagi do ściany naczyniowej [10, 19]. Stwierdzono także akumulację komórek tucznych, z których uwalniana miejscowo histamina powoduje obkurczenie komórek śródbłonna i ułatwia odkładanie się kompleksów immunologicznych w ścianie naczyń [1, 20, 21]. Neutrofile, fagocytując kompleksy immunologiczne, uwalniają enzymy proteolityczne (kolagenazę, elastazę, mieloperoksydazę) oraz znaczne liczby wolnych rodników tlenowych, bezpośrednio niszczących śródbłonek naczyń i otaczające tkanki [16, 19, 20]. Skutkiem uszkodzenia ściany naczyń są mikrozakrzepy, wysięk surowicy i włókniaka oraz wynaczenie erytrocytów, a także powstanie okołonaczyniowego nacieku zapalnego [3, 10, 21]. Odpowiedź zapalna wiąże się również z pobudzeniem proliferacji fibroblastów, co prowadzi do zmniejszenia światła naczyń krwionośnych i niedokrwienia otaczających tkanek [19, 22]. W późniejszym stadium procesu chorobowego skład nacieku komórkowego zaczyna się zmieniać. Charakterystyczny staje się coraz większy udział aktywowanych limfocytów T, co prowadzi w końcu do odwrócenia typu nacieku z neutrofilowego w jednojądrzasty, głównie limfocytowy [3, 19, 23]. Przez cały przebieg procesu chorobowego obserwuje się udział wielu mediatorów zapalnych, uwalnianych przez różne komórki uczestniczące w zapaleniu i powodujących dalsze pobudzenie i amplifikację odpowiedzi zapalnej i immunologicznej.

Cząsteczki adhezyjne odgrywają zasadniczą rolę w interakcji między śródbłonkiem naczyń i leukocytami. W znacznym stopniu regulują one naciekanie ścian naczyń przez komórki zapalne i ich dalsze uszkodzenie [20–22]. Wykazano udział cząsteczki adhezyjnej ICAM-1, E-selektyny i P-selektyny w powstawaniu nacieku neutrofilowego, obrzęku ściany naczyniowej i wybroczyn [1, 20]. Obserwowano zwiększoną ekspresję tych cząsteczek pod wpływem składowych dopełniacza (C1q) i cytokin

(IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ) produkowanych przez aktywowane limfocyty i makrofagi w przebiegu zapalenia naczyń [1, 20]. Zwiększone stężenia IL-1, IL-6, IL-8 oraz TNF- α stwierdza się ponadto we krwi obwodowej chorych [21]. Stymulowane przez cytokiny komórki śródbłonna produkują kolejne cytokiny, a na ich powierzchni dochodzi do dalszej ekspresji cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 i ELAM-1, ułatwiających przyleganie neutrofilów do śródbłonna, a następnie ich migracji do otaczających tkanek [19]. Zarówno TNF- α , jak i IL-1 mogą pobudzać śródbłonek do uruchomienia układu krzepnięcia i zmniejszać aktywność fibrynolityczną [21]. W początkowym okresie rozwoju zapalenia naczyń skóry następuje miejscowa aktywacja układu fibrynolizy z powodu uwalniania przez komórki śródbłonna tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) do krwi i tkanek [19]. Źródłem aktywatorów plazminogenu są również napływające leukocyty wielojądrowe, przy dodatkowym udziale histaminy, trombin, IL-1, IFN- γ oraz substancji P [19]. W późniejszej fazie zapalenia dochodzi do zmniejszenia uwalniania t-PA przez komórki śródbłonna i znacznego zwiększenia stężenia inhibitorów aktywatora plazminogenu [19]. Zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej prowadzi do odkładania się złogów włókniaka i powstawania ogniska martwicy włókninowej [19, 21]. Upośledzenie fibrynolizy spowodowane zmniejszeniem uwalniania aktywatorów plazminogenu i zahamowaniem jego przekształcania w plazminę jest prawdopodobnie związane z uszkodzeniem śródbłonna pod wpływem TNF- γ i IL-1, enzymów proteolitycznych oraz wolnych rodników tlenowych, uwalnianych z leukocytów wielojądrowych [19, 21].

Ostatnio zwrócono uwagę na możliwy udział płytek krwi w zapaleniu naczyń. Wiadomo, że uszkodzenie śródbłonna prowadzi zwykle do aktywacji układu krzepnięcia, powstawania agregatów płytkowych i mikrozakrzepów w naczyniach [23]. Aktywowane płytki są zdolne do wydzielania wielu mediatorów zapalnych, które ułatwiają

początkowe odkładanie się kompleksów immunologicznych w naczyniach i indukują uwalnianie reaktywnych form tlenu przez neutrofile, zwiększając uszkodzenie tkanek [23]. Co więcej, aktywowane płytki pobudzają także ekspresję ICAM-1, IL-6 i MCP-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*) na komórkach endotelialnych, co może zwiększać dalszą rekrutację komórek zapalnych do miejsca uszkodzenia [23].

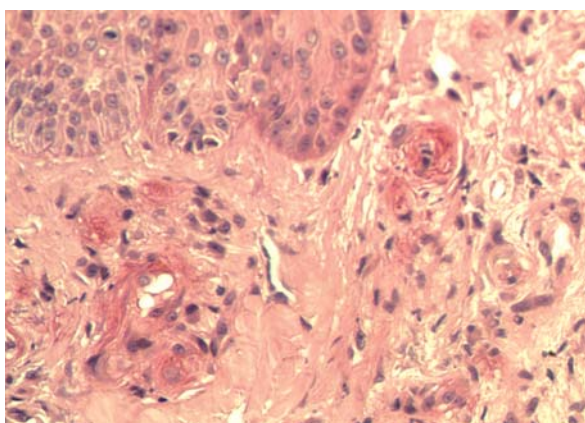
Uwagę badaczy zwrócił także możliwy udział neuropeptydów, biorąc pod uwagę ich lokalizację w skórze właściwej wokół naczyń krwionośnych, a także obecność receptorów dla neuropeptydów na komórkach śródbłonkowych [19]. Wiadomo, że neuropeptydy wpływają na wydzielanie cytokin przez te komórki i ekspresję cząsteczek adhezyjnych na ich powierzchni [19]. Niektóre z nich, zwłaszcza substancja P, neurokinina i peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP), wywierają działanie rozszerzające naczynia, a ponadto pośrednio pobudzają chemotaksję neutrofilów przez indukujący wpływ na IL-8 [19]. Wiadomo, że neuropeptydy biorą udział w kontroli procesu fibrynolizy, regulacji aktywności komórek tłuszcznych i makrofagów, co wskazuje na ich prawdopodobną rolę w patogenezie zapalenia naczyń skóry [19].

Ciekawym aspektem patogenezy DCV jest możliwa obecność przeciwnetrofilowych przeciwciał cytoplazmatycznych (ANCA). Przeciwciała te występują w różnych zapaleniach naczyń, dotyczących głównie małych i średnich naczyń, często w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej [1]. Uważa się, że na ogół w DCV przeciwciała te nie występują [1–3, 16]. Jednak ostatnio okazało się, że w niektórych przypadkach tej choroby, zwłaszcza przebiegających z objawami układowymi, przeciwciała ANCA (zarówno p-ANCA, jak i c-ANCA) mogą być obecne [16, 20]. Przeciwciała c-ANCA stwierdzane były w przebiegu DCV wywołanego przez hydralazynę, propylotouracyl lub minocyclinę [1].

Obraz histologiczny

Zmiany histologiczne (ryc. 1.) rozwijają się dynamicznie, a obserwowany obraz mikroskopowy w znacznym stopniu zależy od czasu pobrania biopsji skóry [1, 3, 19], dlatego nie wszystkie cechy histologiczne mogą być obecne w poszczególnym etapie rozwoju procesu zapalnego [21]. Uważa się, że najbardziej diagnostyczna jest biopsja pobrana w czasie 18–24 godz., najpóźniej do 48 godz. od początku zmian chorobowych [1, 3, 19].

W pierwszej fazie stwierdza się naciekanie ścian pozawłośniczkowych żyłek i włośniczek przez leukocyty wielojądrowe, a także tworzenie nacieku okołonaczyniowego [3, 11]. Widoczne są także fragmenty rozpadłych jąder komórkowych (leukocytoklazja), tworzące *pył jądrowy* [13, 21]. Komórki śródbłonna są obrzęknięte, a ściany naczyń stają się pogrubiałe z powodu rozwoju martwicy włókninowej, która często rozciąga się do otaczającej tkanki łącznej okołonaczyniowej [13, 21]. Skóra właściwa jest w róż-



Ryc. 1. Zmiany zapalne w naczyniach splotu powierzchownego skóry właściwej. Widoczne nacieki zapalne z granulocytów w ścianach i wokół małych naczyń, obrzęk śródbłonna, zmniejszenie światła naczyń. Barwienie H + E

nym stopniu obrzęknięta z wynaczynieniem erytrocytów [3, 13, 21, 23]. Niekiedy podnaskórkowy obrzęk skóry właściwej bywa tak nasilony, że tworzą się wykwity pęcherzykowo-pęcherzowe [10, 21]. W rzadkich przypadkach mogą powstawać podnaskórkowe mikroropnie, przypominające *dermatitis herpetiformis* [10, 21]. Po upływie 48 godz. skład nacieku zapalnego zaczyna się zmieniać. Obserwuje się coraz większy udział komórek jednojądrzastych – zarówno limfocytów T, jak i makrofagów – następnie dominację limfocytów T [3, 22, 23]. Niektóre dane podają, że ewolucja od nacieku neutrofilowego do jednojądrzastego wiąże się głównie ze zmianą liczby neutrofilii [7, 22]. Limfocyty T mogą być obecne od początku, a ich liczba nie zmienia się istotnie. Stają się dominującymi komórkami w nacieku okołonaczyniowym z powodu zmniejszenia się liczby neutrofilii w starszych wykwitach [22]. Eozynofilię w skórze właściwej uznaje się za wiarygodny wskaźnik polekowego pochodzenia zapalenia małych naczyń [1, 13, 16]. Stwierdza się ją zwłaszcza w dłuższej trwających zmianach [21]. W cofających się wykwitach jest zwykle obecny tylko niewielki naciek okołonaczyniowy z limfocytów i nielicznych eozynofili [21]. Weedon i Strutton za uderzającą cechę cofających się zmian uważają nadmiar komórek w skórze właściwej ze zwiększoną liczbą fibroblastów i makrofagów, dający obraz *busy dermis* [21].

Bezpośrednie badanie immunofluorescencyjne (ang. *direct immunofluorescence* – DIF) pozwala rozpoznać zapalenie małych naczyń skóry, lecz nie jest charakterystyczne dla polekowego zapalenia naczyń. Obraz DIF różni się w zależności od czasu trwania zmian skórnych [21]. Immunoglobuliny rozpoznaje się u ok. 80% pacjentów [10]. We wczesnych wykwitach (<24 godz.) odnotowuje się fibrynogen, składową C3 dopełniacza i IgM w ścianach naczyń skóry właściwej, w rozwiniętych zmianach chorobowych – fibrynogen i IgG, natomiast w późnych wykwitach przeważają głównie złogi fibrynogenu z niewielką liczbą składowej C3 [10, 21]. Charakter złogów w badaniu immunofluorescencyjnym, chociaż nie pozwala na jednoznaczne rozpoznanie kliniczne rodzaju zapalenia małych naczyń, to może być pomocny w różnicowaniu, np. przewaga IgA w złogach w ścianie naczyń może sugerować plamicę Henocha-Schoenleina, natomiast przewaga IgM – zapalenie naczyń skóry w przebiegu krieglobulinemii [1]. Nie stwierdza się zależności między nasileniem zmian histologicznych a przebiegiem klinicznym (w tym obecnością objawów układowych) [10, 13].

Obraz kliniczny polekowego zapalenia naczyń skóry

Manifestacja kliniczna DCV może być podobna jak idiopatycznych zapaleń małych naczyń skóry. Nasilenie choroby mieści się w szerokich granicach, od obecności wykwitów ograniczonych do skóry i łagodnego przebiegu do układowej choroby przebiegającej z zajęciem narządów wewnętrznych [1, 2, 9].

Zmiany skórne mają charakter polimorficzny, pojawiają się 1–3 tyg. od rozpoczęcia przyjmowania leku [3, 15, 22]. Najbardziej charakterystyczne dla całej grupy zapaleń małych naczyń skóry są wyczuwalne palpacyjnie wybroczyny (ang. *palpable purpura*) (ryc. 2.) [3, 14, 19, 22]. Pojawiają się one w początkowym okresie choroby i po krótkim czasie towarzyszą im wykwity pokrzywkowe, pęcherzykowo-pęcherzowe, krostkowe oraz wtórne zmiany nadżerkowo-wrzedziejące i martwicze [1, 2, 10, 19, 21]. Zmianom tym może towarzyszyć obrzęk tkanki podskórnej oraz siateczkowate rozszerzenie naczyń (łac. *livedo reticularis*) [10, 16, 19]. Wykwity skórne często powodują objawy subiektywne o różnym nasileniu, takie jak ból, pieczenie i świąd [3, 10]. Cofają się zwykle po 3–4 tyg., pozostawiając przebarwienia i złogi hemosyderynowe w skórze właściwej [1, 3, 16, 20]. Najczęściej zajęte są kończyny dolne, co ma związek z czynnikami hemodynamicznymi, zwłaszcza zwiększonym ciśnieniem żylnym, a także zmniejszoną aktywnością fibrynolityczną w kończynach dolnych [21]. Zmiany chorobowe mogą ponadto zajmować pośladki, stopy, ramiona, a w ciężkich przypadkach



Ryc. 2. Polimorficzne zmiany w typowej lokalizacji na skórze podudzia z obecnością plam wybroczynowych, krwotocznych pęcherzy i grudek

również twarz i tułów [10, 21]. Obecność wykwitów na skórze pleców i pośladków jest znamieną, zwłaszcza dla chorych leżących [10].

W przebiegu DCV rzadko dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych. Objawy pozaskórne dotyczą do 20% pacjentów [21]. Najczęściej są to bóle mięśni i stawów o niewielkim nasileniu [9, 19, 21]. Możliwe są także objawy żołądkowo-jelitowe, w tym krwawienia z przewodu pokarmowego, podwyższona temperatura ciała, zajęcie opłucnej i płuc, osierdzia oraz nerek, a także manifestacje neurologiczne [1, 19, 21].

Diagnostyka DCV nie jest łatwa, ponieważ reakcja nie ma swoistych cech klinicznych i laboratoryjnych pozwalających na odróżnienie od innych zapaleń małych naczyń [8, 9]. Podobnie jak w przypadku wszystkich polekowych reakcji niepożądanych, najważniejsze są dane pochodzące z wywiadu chorobowego, wskazujące na przyjmowanie leków oraz występowanie dolegliwości i chorób w okresie poprzedzającym wystąpienie zmian skórnych. Często zidentyfikowanie wywołującego je leku jest trudne, ponieważ pacjenci przyjmują jednocześnie kilka preparatów. Brak obecnie zestawu badań laboratoryjnych swoistych dla DCV, chociaż eozynofilia obwodowa sugeruje możliwość polekowego charakteru choroby [9, 21]. Stwierdzono ponadto, że eozynofilia utrzymująca się we krwi obwodowej występuje znacznie częściej u osób z objawami układowymi DCV [9]. Uważa się, że zakres badań laboratoryjnych powinien zależeć od obrazu klinicznego, ciężkości choroby i wielkości zajętych naczyń [1]. Ze względu na możliwe zmiany układowe zaleca się zwłaszcza monitorowanie funkcji nerek, obrazu krwi obwodowej i parametrów układu krzepnięcia [3, 10, 16].

Postępowanie w polekowym zapaleniu naczyń skóry

Zaleca się przede wszystkim zaprzestanie przyjmowania domniemanego leku przyczynowego oraz unikanie reekspozycji [1, 2, 9, 16]. Dalsza strategia leczenia zależy od oceny nasilenia objawów klinicznych, ewentualnego współistnienia objawów pozaskórnych oraz ich rozległości i nasilenia [1].

W zmianach chorobowych ograniczonych do skóry podaje się leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy w postaci ogólnej i miejscowej, chociaż nie ma dowodów na ich udział w poprawie stanu klinicznego [1, 16, 24]. W leczeniu bardziej nasilonych zmian pomocny może być także dapson [20, 24]. Zalecana jest elewacja kończyn dolnych [1].

W utrzymujących się uporczywie lub nawracających ciężkich zmianach, a zwłaszcza w przypadku obecności objawów układowych, stosuje się leczenie immunomodulujące i immunosupresyjne, takie jak ogólne kortykosteroidy, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetilu, talidomid i immunoglobuliny dożylnie [1, 5, 16, 20, 24].

W zapaleniach naczyń skóry o ciężkim przebiegu, niezwiązanych z lekami, podejmowano próby leczenia inhibitorami TNF- α , chociaż opisywano niepowodzenia po przyjmowaniu etanerceptu w ziarniniaku Wegenera [1]. Ostatnio jako alternatywne leczenie stosowano również rituksymab w zapaleniach naczyń związanych z obecnością przeciwciał przeciwnetrofilowych ANCA i krioglobulin [1, 20].

Uwzględniając patogenezę zapalenia naczyń, dyskusje dotyczące przyszłych terapii wskazują na potrzebę opracowania metod celowanego leczenia ukierunkowanego na hamowanie poszczególnych etapów rozwoju zmian chorobowych, takich jak chemotaksja neutrofilów, aktywacja neutrofilów i komórek śródbłonna naczyń czy adhezja neutrofilów [1]. Taką rolę mogłyby odgrywać inhibitory składowych dopełniacza, IL-8 lub cząsteczek adhezyjnych [1].

Piśmiennictwo

- Grzeszkiewicz TM, Fiorentini DF. Update on cutaneous vasculitis. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 221-5.
- Crowson AN, Mihm MC Jr, Magro CM. Cutaneous vasculitis: a review. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 161-73.
- Russell JP, Gibson LE. Primary cutaneous small vessel vasculitis: approach to diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 2006; 45: 3-13.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. Reakcje na leki. W: *Dermatologia*. Tom I. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002; 383-405.
- García-Porrúa C, González-Gay MA, López-Lázaro L. Drug associated cutaneous vasculitis in adults in northwestern Spain. *J Rheumatol* 1999; 26: 1942-4.
- Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-8.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- Jennette JC, Falk RJ. Classification of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 10-6.
- Gerecitano J, Goy A, Wright J, et al. Drug-induced cutaneous vasculitis in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with the novel proteasome inhibitor bortezomib: a possible surrogate marker of response? *Br J Haematol* 2006; 134: 391-8.
- McKee Ph, Colonje E, Granter S. *Vascular diseases*. In: *Pathology of the Skin*. McKee Ph, Colonje E, Granter S (eds). Elsevier 2006; 709-16.
- Tai YJ, Chong AH, Williams RA, et al. Retrospective analysis of adult patients with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 92-6.
- Friedmann PS, Lee MS, Friedmann AC, Barnetson RS. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 861-72.
- Bahrami S, Malone JC, Webb KG, Callen JP. Tissue eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis. *Arch Dermatol* 2005; 142: 155-61.
- Al-Mutairi N. Spectrum of cutaneous vasculitis in adult patients from the Farwaniya Region of Kuwait. *Med Princ Pract* 2008; 17: 43-8.
- Pavlović MD, Dragojević Simić V, Zolotarevski L, et al. Cutaneous vasculitis induced by carvedilol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1004-5.

16. Barham KL, Jorizzo JL, Grattan B, Cox NH. Vasculitis and neutrophilic vascular reactions. In: Rook's Textbook of Dermatology. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths CH (eds). Blackwell Science 2004; 1-49.
17. Min CK, Lee S, Kim YJ, et al. Cutaneous leucoclastic vasculitis (LV) following bortezomib therapy in a myeloma patient; association with pro-inflammatory cytokines. *Eur J Haematol* 2006; 76: 265-8.
18. Srivastava MD, Alexander F, Tuthill RJ. Immunology of cutaneous vasculitis associated with both etanercept and infliximab. *Scand J Immunol* 2005; 61: 329-36.
19. Szczerkowska-Dobosz A, Roszkiewicz J, Lange M i wsp. Patogeneza zapalenia małych naczyń krwionośnych skóry. *Post Dermatol Alergol* 2005; 22: 244-9.
20. Carlton A, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clinics Dermatol* 2006; 24: 414-29.
21. Weedon D, Strutton G. Acute vasculitis. In: *Skin Pathology*. Weedon D, Strutton G (eds). Churchill Livingstone, London 2002; 8-10, 230-3, 582-3.
22. Bielsa I, Carrascosa JM, Hausmann G, Ferrándiz C. An immunohistopathologic study in cutaneous necrotizing vasculitis. *J Clin Pathol* 2000; 27: 130-5.
23. Meijer-Jorna LB, Mekkes JR, van der Wal AC. Platelet involvement in cutaneous small vessel vasculitis. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 176-80.
24. Piette W. Therapy of leucocytoclastic (necrotizing) cutaneous vasculitis. *Dermatol Ther* 2001; 14: 95-101.