

POLIARTERITĂ NODOASĂ BENIGNĂ CUTANATĂ – PREZENTARE DE CAZ

BENIGN CUTANEOUS POLYARTERITIS NODOSA – A CASE REPORT

CARMEN SĂLĂVĂSTRU*,***, MIHAELA PANDURU**, ALINA-ELENA NEAGU*,
GEORGE -SORIN ȚIPLICA*,***

Rezumat

Poliarterita nodoasă benignă cutanată este considerată o afecțiune ce diferă de forma sistemică din punct de vedere clinic cu toate că aspectele histopatologice sunt aceleași.

Afectează circulația sanguină la nivel dermic și subcutanat iar etiologia să rămână neidentificată.

Din punct de vedere terapeutic nu s-a bucurat de atenția formei sistemice, astfel încât la acest moment nu există un algoritm terapeutic recomandat.

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 64 de ani a cărui evoluție clinică sub corticoterapie, terapie pe durată limitată alături de medicație antiagregantă plachetară și de creșterea plasticității eritrocitare precum și de îngrijire locală atentă a dus la remiterea completă a leziunilor și la absența recurențelor pe o durată de trei ani, până la momentul actual.

Cuvinte cheie: *poliarterită nodoasă cutanată, vasculite cutanate, tratament.*

Intrat în redacție: 7.11.2012

Acceptat: 11.12.2012

Summary

Cutaneous polyarteritis nodosa is regarded as a benign disease, which differs from systemic polyarteritis nodosa although their histopathological features are common.

Cutaneous polyarteritis nodosa involves local dysfunction of the circulation from the dermis to the subcutaneous tissue.

From a therapeutic point of view it was not so carefully scrutinized as the systemic form, hence the absence at this moment of a recommended therapeutic algorithm.

We present the case of a 64 year old male who experienced a positive clinical outcome under a short period of systemic corticotherapy associated to platelets antiaggregant therapy and to drugs enhancing the erythrocyte resilience; careful wound care contributed too to the complete remission of the lesions and to the absence of the recurrences until now, for a period of three years.

Keywords: *cutaneous polyarteritis nodosa, cutaneous vasculitis, treatment.*

Received: 7.11.2012

Accepted: 11.12.2012

Introducere

Poliarterita nodoasă benignă cutanată (PANC) reprezintă o vasculită necrotizantă a vaselor mici și medii de la nivelul tegumentului. A fost descrisă pentru prima dată în 1931 de către Lindberg care a diferențiat această entitate de

Introduction

Benign cutaneous polyarteritis nodosa (CPAN) is a necrotizing vasculitis that involves small and medium-sized arteries of the dermis and subcutaneous tissue. It was first described in 1931 by Lindberg, who distinguished it from the

* Clinica II Dermatologie Colentina.

Clinic of Dermatology II, „Colentina” Hospital.

** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

University of Medicine and Pharmacy „Carol Davila” Bucharest.

*** Clinica Medlife.

Medlife Clinic..

forma sistemică. Forma cutanată este limitată la piele, nu prezintă afectare viscerală și are un prognostic mult mai bun decât forma sistemică. Boala afectează mai frecvent femeile de vârstă medie. (1, 2)

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 64 de ani care s-a adresat Clinicii de Dermatologie pentru prezența la nivelul gambelor, bilateral a unor noduli dureroși, ulcerați și a unor plăci eritemato-violacee însoțite de edem moderat al membrelor și livedo reticularis. Manifestările cutanate erau însoțite de dureri la nivelul coloanei vertebrale cervicale și lombare spontan și mai ales la mobilizare, precum și parestezii la nivelul membrelor superioare și inferioare.

Din antecedentele personale patologice reținem spondiloză cervicală, entesită cronică gambieră bilaterală, litiază prostatică, criptorhidie dreaptă și prostatită cronică.

Debutul afecțiunii cutanate a fost la nivelul gambei stângi prin apariția unei plăci de culoare violacee pe fața anterioară a gambei, însoțită de edem important la nivelul articulației genunchiului bilateral. Diagnosticul a fost de entesită cronică bilaterală și vasculită nodulară și s-a instituit corticoterapie sistemică cu Prednison 40mg/zi 3 săptămâni, cu scaderea treptată a dozelor (5 mg/ săptămână) timp de aproximativ 6 luni. Evoluția leziunilor cutanate a fost favorabilă sub doze mari de corticoterapie însă scăderea dozelor a fost însoțită de agravarea leziunilor. Sub tratamentul cu Prednison au apărut reacții adverse reprezentate de hiperglicemie, dislipidemie, alopecie și facies în lună plină, motiv pentru care s-a oprit corticoterapia. În absența terapiei leziunile s-au agravat motiv pentru care s-a instituit tratament cu Claritromicină 1g/zi și Pentoxifilină retard 800 mg/zi cu evoluție favorabilă. După oprirea tratamentului leziunile s-au extins. La internare în Secția de Dermatologie prezenta ulceratii multiple, acoperite de cruste hemactice, noduli ulcerați și placarde eritemato-violacee, intens dureroase, însoțite de edem moderat al membrelor și livedo reticularis cu evoluție de aproximativ un an și jumătate (Fig. 1).

Examenul neurologic efectuat a relevat hipoestezie tactilă în regiunea antero-laterală a feței dorsale a picioarelor, hipoestezie termică și dureroasă în regiunea antero-externă a feței

systemic form. The cutaneous form is limited to the skin, there is no visceral involvement and the prognosis is much better than that of the systemic form. This condition mainly affects middle-aged females [1;2].

Clinical case

A 64 year old male presented to the Clinic of Dermatology with bilateral painful ulcerated nodules and purple erythematous plaques on the lower legs, as well as moderate edema of the limbs and livedo reticularis. In addition to skin problems, the patient suffered from pains in the cervical and lombar spine, both spontaneously and moreover when flexing, as well as paresthesias in the lower and upper limbs.

The patient's medical history included cervical spondylosis, bilateral shank chronic enthesitis, prostatic lithiasis, cryptorchidism of the right testicle and chronic prostate.

The condition started by the occurrence on the front side of left shank of a purple plaque, together with a big-size bilateral edema on the knee joint. The diagnosis was of bilateral chronic enthesitis and nodular vasculitis. The patient was administered systemic corticotherapy with Prednison 40 mg/day for 3 weeks, with gradual dose decrease (5 mg/week) for about 6 months. Skin lesions evolved well under high corticotherapeutical dosage but worsened when doses were reduced. Under Prednison treatment adverse reactions appeared – hyperglycemia, dyslipidemia, alopecia and moon facies – and treatment was stopped. In the absence of therapy the lesions aggravated and treatment was resumed, this time with Clarithromycin 1g/day and Pentoxifylline retard 800 mg/day, with positive clinical outcome. Lesions extended after the treatment was interrupted. The patient was warded in the Clinic of Dermatology with multiple ulcerations covered with hematic scales, ulcerated nodules and intensely painful purple erythematous plaques, as well as an approximately one and a half year-old moderate edema of the limbs and livedo reticularis (Fig. 1).

Neurological examination showed tactile hypoesthesia on the anterolateral area of the back side of the legs and painful thermal hypoesthesia in the anteroexternal area of the back side of the



Fig. 1. Ulcerații, nodule și placarde pe fond de livedo reticularis (purpură retiformă nepalpabilă) la nivelul membrilor inferioare

Fig. 1. Ulcerations, nodules and plaques on a background of livedo reticularis (non-palpable retiform purpura) in the lower limbs

dorsale a picioarelor, punând diagnosticul de radiculopatii L4- L5.

Analizele de laborator efectuate au evidențiat leucocitoza cu neutrofilie, sindrom inflamator (VSH și fibrinogen crescute), fără tulburări de coagulare. Serologia pentru *T. Pallidum* a fost negativă. Analizele imunologice au evidențiat IgA crescut; anticorpii anticardiolipinici, anti- β_2 glicoproteină, antitransglutaminază au fost negativi iar factorul reumatoid și antigenul HLA B27 negativi. Electroforeza proteinelor serice a evidențiat ușoară hipoalbuminemie. Markerii hepatici pentru hepatita B și C au fost negativi. Markerii tumorali (AFP, CA 199, CEA, PSA C și PSA T) au fost în limite normale. IDR la 2 U PPD a fost negativ. Într-o etapă ulterioară a investigațiilor de laborator s-au recoltat următoarele analize: p-ANCA, c-ANCA, proteină C și proteină S, factorul V Leiden, aglutininele la rece, crioglobulinele, criofibrinogenul, C3, C4, complexe imune circulante. Proteina C a prezentat valori crescute cu 150% mai mari față de valoarea normală. Prin analiza de biologie moleculară s-a evidențiat mutația factorului V Leiden, heterozigot. p-ANCA, c-ANCA, proteina S, aglutininele la rece, crioglobulinele, criofibrinogenul au fost negative. C3, C4 și complexele imune circulante au fost normale.

legs. The patient was diagnosed with L4-L5 radiculopathies.

The lab analyses revealed neutrophilic leukocytosis, inflammatory syndrome (increased ESR and fibrinogen values), without abnormal coagulation. The serological test for *T. Pallidum* was negative. Immunological examination showed high IgA; the tests for anti-cardiolipin, anti- β_2 glycoprotein and anti transglutaminase antibodies as well as for the rheumatoid factor and the HLA B27 antigen were negative. Serum protein electrophoresis revealed a mild hypoalbuminemia. Hepatic markers for B- and C-type hepatitis were negative. Tumoral markers (AFP, CA 199, CEA, PSA C and PSA T) were within normal limits. The 2 U PPD tuberculin test was negative. A subsequent laboratory examination consisted in the following analyses: p-ANCA, c-ANCA, protein C and protein S, factor V leiden, cold agglutinin, cryoglobulin, cryofibrinogen, C3, C4, immune circulating complexes. Protein C presented 150 per cent higher values as compared to normal ones. Molecular biology analysis showed the mutation in the heterozygous factor V leiden. P-ANCA, c-ANCA, protein S, cold agglutinin, cryoglobulin and cryofibrinogen tests were negative. C3, C4 and the immune circulating complexes were within normal values.

Skin biopsy revealed the presence of leukocytoclastic vasculitis.

Based on the clinical aspect of the lesions – nodules and ulcerations on the background of livedo reticularis –, on paraclinical tests and skin biopsy, the diagnosis established was that of benign cutaneous polyarteritis nodosa associated with heterozygous factor V leiden.

The patient was administered systemic therapy during hospitalization: antibiotherapy (Enhancine, cp 625 mg, 3 cp/day, for 14 days), corticotherapy (Medrol 32 mg/day, for 8 days, with gradual decrease – 4 mg/week, until reaching the maintenance dosage of 4 mg/days, days in days out), Pentoxifylline retard 800 mg/day, Rutoven C 2 cp/day, and local therapy: debridement, local toileting and daily change of sterile dressings. Patient's evolution was good and lesions epithelized (Fig. 2). The patient was periodically reevaluated. 7 months after

Biopsia cutanată efectuată a evidențiat prezența unei vasculite leucocitoclastice.

Pe baza aspectului clinic al leziunilor – noduli și ulcerării pe fond de livedo reticularis, al testelor paraclinice și a biopsiei cutanate s-a stabilit diagnosticul de poliarterită nodoasă benignă cutanată asociată cu prezența factorului V leiden heterozigot.

Tratamentul instituit pe parcursul internării a fost reprezentat de terapie sistemică: antibioterapie (Enhancin, cp 625 mg, 3cp/zi, 14 zile), corticoterapie (Medrol 32 mg/zi, 8 zile, cu scăderea treptată – 4 mg/săptămână până la o doză de întreținere de 4 mg/zi, zile alterne), Pentoxifilin retard 800 mg/zi, Rutoven C 2cp/zi și terapie locală: debridare, toaletă locală și pansamente sterile zilnice. Evoluția a fost favorabilă reprezentată prin leziuni în curs de epitelizare (Fig. 2). Pacientul a fost reevaluat periodic. La 7 luni de la internare epitelizarea era completă, fără a se observa recurența ulcerelor.

Discuții

Poliarterita nodoasă benignă cutanată (PANC) este o vasculită a vaselor mici și medii de la nivelul dermului profund și/sau hipodermului. Diagnosticul acestei afecțiuni necesită pe de o parte prezența manifestărilor cutanate tipice (noduli, livedo, ulcerării, purpură) și existența vasculitei leucocitoclastice la nivelul dermului profund sau hipodermului, iar pe de altă parte absența implicării viscerale la momentul diagnosticului. (2)

Diferențierea între forma benignă cutanată de poliarterită nodoasă și afectarea cutanată din cadrul poliarteritei nodoase sistemice (PAN) reprezintă încă un motiv de controversă. Forma benignă cutanată are ca manifestări principale apariția nodulilor subcutanați dureroși (30-50% din pacienți) și ulcerarea acestora (30% din pacienți). (3) Este imposibil de diferențiat manifestările cutanate din PAN sistemică de cele din PANC. Totuși, un studiu japonez recent precizează că cele două entități sunt distincte, cea cutanată având o evoluție cronică, benignă, fără manifestări viscerale. (4)

Etiologia bolii rămâne încă necunoscută. Unii autori sugerează asocierea cu hepatita B sau C sau cu alți agenți patogeni: streptococ, mycobacterium tuberculosis. La pacientul nostru nu a fost depistată implicarea unui agent patogen infecțios, însă prezența leucocitozei cu neutrofilie



Fig. 2. Leziuni în curs de vindecare după patru săptămâni de terapie sistemică și locală
Fig. 2. Healing lesions following four weeks of systemic and local therapy

hospitalization, epithelization was complete and no remission of lesions has ever been noted.

Discussions

Benign cutaneous polyarteritis nodosa (CPAN) is a vasculitis that involves small and medium-sized arteries of the dermis and/or the subcutaneous tissue. The diagnosis requires the presence of typical skin alterations (nodules, livedo, ulcerations, purple patches) and the existence of leukocytostatic vasculitis in the dermis or hypodermis, and no visceral involvement on the other hand [2].

The differentiation between benign cutaneous polyarteritis nodosa and skin alteration in systemic polyarteritis nodosa (PAN) is yet another subject of controversy. The benign cutaneous form is mainly characterized by the occurrence of painful subcutaneous nodules (in 30 to 50 per cent of the patients) and their ulceration (30 per cent of the patients) [3]. It is impossible to distinguish skin alteration in systemic PAN and CPAN. Still, one recently published Japanese study shows that the two are distinct entities, the cutaneous one having a chronic benign evolution devoid of visceral alterations [4].

The etiology of this disorder remains unknown. Some authors have claimed an association with B- or C-type hepatitis or with

și evoluția favorabilă sub antibiotic poate sugera o posibilă infecție. În unele cazuri izolate a fost identificată prezența anticorpilor p-ANCA. (2,3) În cazul nostru rezultatul analizei p-ANCA a fost negativ.

Pe lângă manifestările cutanate, în literatură se citează cazuri în care este descrisă prezența mialgiilor, artralgiilor și a afectării neurologice, cel mai frecvent fiind întâlnită mononevrita multiplex. Astfel, în cazul pacienților cu poliarterită benignă cutanată este necesară efectuarea studiilor de conducere nervoasă (1).

În 1994 o mutație a factorului V al coagularii a fost descrisă de un grup de cercetători din Leiden, Olanda, concluzionându-se că această mutație, denumită factorul V Leiden reprezintă un factor de risc pentru coagulopatii ce conduc la tromboză. Prevalența acestei mutații în populația europeană și americană este de 5-6%. Riscul de tromboză e crescut de 7-8 ori la heterozigoți și de 80 de ori la homozigoți. Mutația acestui factor poate duce la apariția rezistenței la proteina C activată (5, 6). La persoanele normale factorul V acționează ca un cofactor pentru factorul X al coagulării care activează trombina și transformă fibrinogenul în fibrină, ducând la apariția cheagului de fibrină. Proteina C activată este un anticoagulant natural care împiedică extinderea cheagului de fibrină prin degradarea factorului V. Un factor V mutant nu mai poate fi ușor degradat, proces care duce la un exces de fibrină și tromboză. Principalul proces implicat în patogenia vasculopatiilor livedoide a fost mult timp considerat unul vasculitic. Studii recente au demonstrat însă că anomaliile de coagulare joacă un rol major. S-a observat îmbunătățirea evoluției pacienților cu terapie fibrinolitice, anticoagulantă și antitrombotică, ceea ce sugerează că anomaliile de coagulare au rol important în patogenia acestor vasculopatii ocluzive (7).

A fost descrisă o legătură etiopatogenică între existența unei stări de hipercoagulabilitate și apariția ulcerelor vasculitice. Un studiu recent publicat precizează existența anomaliilor de coagulare la 53% din pacienții care s-au prezentat cu ulcere vasculitice la nivelul membrelor inferioare (8).

Evoluția PANc către PAN a fost descrisă în câteva cazuri, de obicei după o perioadă îndelungată de timp (9). Această probabilitate este mai mare la pacienții care prezintă neuropatie periferică (10).

other pathogenic agents: streptococcus, mycobacterium tuberculosis. No pathogenic infectious agent was tracked down in our patient, although the presence of neutrophilic leukocytosis and the positive evolution following antibiotics administration might suggest a possible infection. In some isolated cases the presence of p-ANCA antibodies was reported [2;3]. In our patient the p-ANCA test was negative.

Besides skin modifications, some authors have also reported the presence of myalgias, arthralgias and of neurological involvement, mononeuritis multiplex being the most common. This is the reason why the nerve impulse speed test has to be performed in patients with benign cutaneous polyarteritis [1].

A mutation of the coagulation factor V was described in 1994 by a group of researchers from Leiden, the Netherlands. They concluded that this mutation, which they called factor V Leiden, represented a risk factor for coagulopathies that cause thrombosis. The prevalence of this mutation in the European and American population is of 5-6 per cent. The risk for thrombosis is 7-8 times higher in heterozygotes and 80 times higher in homozygotes. The mutation can lead to activated protein C resistance [5;6]. In normal persons the V factors acts as co-factor for the coagulation factor X, which activates thrombin and turns fibrinogen into fibrin, stimulating the formation of fibrin clots. Activated protein C is a natural anticoagulant that prevents the spreading of the fibrin clot by degrading the factor V. A mutant factor V can no longer be easily degraded, and the process allows for fibrin excess and thrombosis. It was considered for a long time that the main process involved in the pathogeny of livedoid vasculopathies was of vasculitic nature. However, recent studies have shown that coagulation abnormalities play a major role. Patients who were administered fibrinolytic, anticoagulant and antithrombotic therapy had a positive evolution, which suggests that coagulation abnormalities play an important part in the pathogeny of these occlusive vasculopathies [7].

An etiopathogenic connection was noted between the existence of a hypercoagulability state and the occurrence of vasculitic ulcers. One

În ceea ce privește tratamentul PANC au fost descrise diverse terapii: corticoizi sistemici necesari în cazul existenței leziunilor inflamatorii active, terapie anticoagulantă, antiagregante plachetare, vasodilatatoare, imunosupresoare (Azatioprina, Ciclofosfamida). Au fost citate cazuri refractare care au răspuns favorabil la utilizarea puls terapiei cu imunoglobuline I.V. (11).

În cazul pacientului nostru evoluția a fost favorabilă sub asocierea terapiei cu antibiotice, corticoizi, antiagregante plachetare și substanțe ce sporesc plasticitatea hematiilor.

Concluzie

Poliarterită nodoasă benignă cutanată reprezintă o afecțiune strict localizată la tegument fără prezența altor manifestări viscerale, cu evoluție cronică, benignă. Prezența ei este sugerată de manifestări cutanate precum: ulceratii, noduli, livedo și purpura. În cazul pacientului nostru detectarea factorului V Leiden și a proteinei C a reprezentat încă un mecanism, asociat celui de vasculită, în apariția leziunilor cutanate. Prezența afectării neurologice reprezintă un factor de risc pentru tranziția PANC în PAN, motiv pentru care pacientul este reevaluat periodic.

recently published study has reported the existence of coagulation abnormalities in 53 per cent of the patients with vasculitic ulcers in the lower limbs [8].

CPAN progress into PAN has been reported in several cases, commonly following a long period of time [9]. The probability is higher in patients with peripheral neuropathy [10].

As to CPAN treatment, various therapies have been administered: systemic corticoids in case of active inflammatory lesions; anticoagulant therapy; platelet, vasodilating, immunosuppressive antiaggregants (Azathioprine, Cyclophosphamide). Pulsed intravenous immunoglobulin therapy was reported as being effective in a number of refractory cases [11].

A positive clinical outcome was noted in our patient following the association of antibiotics therapy with corticosteroids, platelet antiaggregants and drugs enhancing the erythrocyte resilience.

Conclusion

Benign cutaneous polyarteritis nodosa is a disorder strictly limited to the tegument, with no visceral involvement and with chronic benign evolution. Its symptoms consist of skin alterations: ulcerations, nodules, livedo and purpura. In the case we hereby report, the diagnose of factor V leiden and protein C was yet another mechanism, associated with vasculitis, in the occurrence of skin lesions. Neurological involvement is a risk factor in the progress of CPAN to PAN, which is why our patient's evolution is regularly followed up.

Bibliografie/Bibliography

1. Mimouni. D, Rencic. A, Nikolskaia. O.V, Bernstein.B.D, Nousari. H.C.. Cutaneous polyarteritis nodosa in patients presenting with atrophie blanche. *British Journal of Dermatology*; 148: 789- 794, 2003.
2. Bauza. A, Espana. A, Idoate.M. Cutaneous polyarteritis nodosa. *British Journal of Dermatology*; 146: 694- 699, 2002.
3. Rogalski. C, Sticherling. M. Panarteritis cutanea benigna- an entity limited to the skin or cutaneous presentation of a systemic necrotizing vasculitis? Report of seven cases and review of the literature. *Intl J Dermatol*; 46: 817-821, 2007.
4. Kawakami. T. New algorithm (KAWAKAMI algorithm) to diagnose primary cutaneous vasculitis. *J Dermatol*; 37: 113-124, 2010.
5. Biederman. T, Flaig. M.J, Sander. C. A- Livedoid vasculopathy in a patient with factor V mutation (Leiden). *J Cutan Patol*; 27: 410- 412, 2000.
6. Kavala. M, Kocaturk. E, Zindanci. I, Turkoglu. Z, Altintas. S. A case of livedoid vasculopathy associated with factor V Leiden mutation: successful treatment with oral warfarin. *J Dermatol Treatment*; 19:121-123, 2008.

7. Calamia. K.T, Balabanova. M, Perniciaro. C, Walsh. J. Livedo (livedoid) vasculitis and the factor V Leiden mutation: Additional evidence for abnormal coagulation. *J Am Acad Dermatol*; 46: 133- 137, 2002.
8. Mekkes. J.R, Loots. M.A, van der Wal. A.C. Bos. J.D. Increased incidence of hypercoagulability in patients with leg ulcers caused by leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol*; 50: 104-107, 2004.
9. Chen K-R. Cutaneous polyarteritis nodosa: a clinical and histopathological study of 20 cases. *J Dermatol*; 16: 429-442, 1989.
10. Dyk T. Cutaneous polyarteritis [letter]. *Br Med J* ; 3: 551, 1973.
11. Kreuter. A, Rotterdam. S, Stucker. M, Altmeyer. P. Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: An open trial evaluating 9 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*; 51: 574 - 579, 2004.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Carmen Sălăvăstru: Clinica II Dermatologie Colentina, Șos. Ștefan Cel Mare 19-21
E-mail: galati1968@yahoo.com

Correspondance address:

Carmen Sălăvăstru: Clinic of Dermatology II, „Colentina” Hospital, Șos. Ștefan Cel Mare 19-21
E-mail: galati1968@yahoo.com

