



Lökositoklastik vaskülitli hastaların demografik, etyolojik ve klinik özellikleri tek merkez deneyimi

Demographic, etiological and clinical characteristics of patients with leukocytoclastic vasculitis single center experience

Dilek Tezcan, Muhammet Limon, Semral Gülcemal, Sema Yılmaz

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-Romatoloji Anabilim Dalı, Konya, Turkey

Özet

Amaç: Lökositoklastik vaskülit, primer deri tutulumu ile seyreden, esas olarak post kapiller venülleri etkileyen bir küçük damar vaskülit formudur. Etiyolojide ilaçlar, enfeksiyonlar, maligniteler, sistemik inflamatuvar hastalıklar gibi çeşitli nedenler yer almaktadır. Ancak olguların bir kısmında neden saptanamamakta ve bu olgular idiyopatik olarak değerlendirilmektedir. Klinik olarak özellikle alt ekstremitelerde sınırlı palpe edilebilen purpuralar ile karakterize olup, nadiren yaygın tutulum da gözlenebilmektedir. Bu çalışmada, kliniğimizde lökositoklastik vaskülit tanısı almış hastalarda etyolojik faktörler, demografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2018 - Nisan 2019 arasında Romatoloji Bilim Dalında 2012 Uluslararası Chapel Hill Toplantısına göre lökositoklastik vaskülit tanısı konulan 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastaların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi bilgileri retrospektif olarak dosya kayıtları incelenerek elde edildi.

Bulgular: Kırk hastanın (25 kadın, 15 erkek) yaş ortalaması 48.02 ± 19.9 olduğu tespit edildi. Kutanöz lezyonlar en sık alt ekstremitelerde yerleşimli, palpe edilebilen purpurik papül-plaklar şeklindeydi ve lezyonlara en sık eşlik eden semptomun kaşıntı olduğu saptandı. Hastaların %37.5'inde herhangi bir etyolojik neden saptanamamasına karşın, kalan hastaların %25'inde enfeksiyon ve/veya ilaç kullanımı öyküsü mevcuttu. Hastaların % 37.5'ine malignite ve romatizmal hastalık eşlik ediyordu. Sistemik kortikosteroidler en sık tercih edilen tedavi seçeneğiydi.

Sonuç: Lökositoklastik vaskülit çoğunlukla ilaçlar ve enfeksiyon tarafından tetiklenen, malignite ve romatolojik hastalıkların da eşlik edebileceği iyi seyirli, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Altta yatan etiyolojinin belirlenmesi tedavide önemli bir basamak olmakla birlikte sistemik kortikosteroidler de etkin bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Sözcükler: Lökositoklastik vaskülit.

Abstract

Introduction: Leukocytoclastic vasculitis is a small vessel vasculitis form which primarily affects the post capillary venules with primary skin involvement. Various causes such as drugs, infections, malignancies, systemic inflammatory diseases are included in etiology. However, some of the cases cannot be detected and these cases are evaluated as idiopathic. Clinically, it is characterized by limited palpable purpura at the lower extremities, and rarely a widespread involvement. In this study, we aimed to determine the etiologic factors, demographic and clinical characteristics of patients with leukocytoclastic vasculitis in our clinic.

Methods: Forty patients with leukocytoclastic vasculitis were included in the study between January 2018 and April 2019 according to the 2012 International Chapel Hill Meeting in the Department of Rheumatology. Epidemiological, clinical, laboratory findings and treatment information of the patients were obtained by examining the file records.

Results: Forty patients (25 females, 15 males) were found to have a median age of 48.02 ± 19.9 . Although no etiologic factor was found in 37.5% of the patients, 25% of the remaining patients had a history of infection and/or drug use, 37.5% of the patients were accompanied by malignancy and rheumatic disease. Systemic corticosteroids were the most commonly used treatment options.

Discussion and Conclusion: Leukocytoclastic vasculitis is a well-functioning, self-limiting disease that can be accompanied by drugs and infection, malignancy and rheumatologic diseases. Defining the etiologic cause is an important step to therapy, while systemic corticosteroid are an effective therapeutic choice.

Keywords: Leukocytoclastic vasculitis.



Aynı zamanda “aşırı duyarlılık vaskülit” olarak da bilinen lökositoklastik vaskülit (LCV), kutanöz küçük damar vaskülitine, özellikle de dermal postkapiller kılcak damarların vaskülitine verilen histopatolojik bir tanıdır.^[1] Patogenezinde antijene karşı gelişen immünolojik yanıtı bağlı oluşan immün komplekslerin damar duvarında yaptığı vasküler hasar yer alır. Bu immünolojik yanıtı çeşitli antijenler oluşturabilir. LCV vakalarının yaklaşık yarısı idiyopatik olmasına rağmen, çeşitli faktörlerle tetiklenebilir. Bu faktörler; enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, kimyasallar, sistemik hastalıklar ve neoplastik hastalıklardır. İdiyopatik etyolojinin yanı sıra, enfeksiyonlar ve ilaçlar en yaygın tetikleyicilerdir. Klinik olarak özellikle alt ekstremitelerde sınırlı palpe edilebilen purpuralar ile karakterize olup, nadiren yaygın tutulum da gözlenebilmektedir. Genellikle % 90'ında birkaç hafta veya ay içinde kendi kendini sınırlayarak gerileyen tek bir döküntü atağı görülür. Lezyonlar sıklıkla asemptomatik olup bazen ağrı, yanma ve kaşıntı hissi eşlik edebilmektedir. Hastalığın akut döneminde ateş, karın ağrısı, kilo kaybı, artralji, artrit, miyalji, halsizlik gibi sistemik semptomlar döküntülere eşlik edebilir. Lökositoklastik vaskülitte şüpheleniliyorsa tercihen lezyonun başlangıcındaki ilk 24 ile 48 saat içinde biyopsi yapılmalıdır. Temel histopatolojik bulgular; kutanöz postkapiller venüllerde perivasküler nötrofilik infiltrasyon ile birlikte damar duvarında ve çevresinde fibrinoid depolanma, endotelial şişme ve eritrosit ekstrasvazyonudur. Çoğu hasta kısa süreli kullanılan oral kortikosteroidler ile etkin bir şekilde tedavi edilmektedir.

Bu retrospektif çalışmanın amacı, LCV tanısı almış 40 hastanın klinik ve demografik özelliklerini, muhtemel etyolojik faktörleri ve tedavi seçeneklerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2018–Nisan 2019 arasında Romatoloji Bilim Dalında 2012 Uluslararası Chapel Hill Toplantısına göre lökositoklastik vaskülit tanısı konulan 40 hasta dahil edildi. LCV'li hastalar ile ilgili verilere, hasta dosyaları ve tıbbi kayıtlar geriye dönük incelenerek ulaşıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmiş, hastalık süresi, yerleşim yeri ve tipi, semptomların ve deri dışı bulguların varlığı, muhtemel etyolojik faktörler, laboratuvar bulguları ve tedavi seçenekleri kaydedildi. Tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS 21.0 kullanılarak analiz edildi. Veriler, ortalama±standart sapma olarak ifade edildi.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 40 hastanın 25 (%62.5)'si kadın ve 15 (%37.5)'i erkekti. Hastaların yaşları 19–83 yıl arasında olup ortalama 48.02±19.9 yıl olarak belirlendi. LKV'nın başvuru mevsimi olarak en sık ilkbahar (n: 16) sonbahar (n:10) (%65), en az görüldüğü mevsim olarak yaz ayları (n: 7) ve kış ayları (n: 6) (%35) olduğu görüldü. Hastaların 22'inde (%55) özgeçmişte herhangi bir özellik yoktu. Diabetes mellitus ve hipertansiyon ise en sık eşlik eden hastalıklardı. Hastalar etyolojik faktörler açısından sorgulandığında 15 hastada (%37.5) herhangi bir neden tespit edilemedi. Hastalığın başlamasından önce 10 (%25) olguda geçirilmiş enfeksiyon ve/veya ilaç kullanımı

Tablo 1. Lökositoklastik vaskülit vakalarının özellikleri

	n (sayı)	% (oran)
Kadın	25	62.5
Erkek	15	37.5
İdiyopatik	15	37.5
Eşlik eden enfeksiyonlar	10	25
İlaç kullanma öyküsü	4	10
Eşlik eden malignite	4	10
Eşlik eden romatizmal hastalıklar	11	27.5
ESR ve CRP yüksekliği	31	51.7

*ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C- reaktif protein.

öyküsü mevcuttu. Hastaların 15 (37.5) olguda malignite ve romatizmal hastalık eşlik ediyordu. Romatizmal hastalık olarak, Ailesel Akdeniz Ateşi (n: 3), Sjögren sendromu (n: 3), ankilozan spondilit (n: 2), relapsing polikondrit (n: 2) ve romatoid artrit (n: 1) birlikteliği yer almaktaydı. Dört hastada daha önce tanı almış eşlik eden malignite mevcuttu. Bunlar meme kanseri (n: 1), lösemi (n: 1), bazal hücreli kanser (n: 1) ve tiroid papiller kanser (n: 1) di. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Ortalama hastalık süresi 10–14 gündü. Lezyonların yerleşim yeri olarak en sık alt ekstremitede lokalize idi. Klinik olarak hastalar en sık palpabl purpurik papül ve plaklar ile başvurmuştu. Hastaların hiçbirinde püstül, dijital nekroz, livedo retikularis ve retiform purpura izlenmemiştir. Hastaların tanısı histopatolojik inceleme ile desteklendi.

Lezyonlara eşlik eden semptomlar ele alındığında ise hastaların 20'si (%50) herhangi bir semptom tariflemeyen, geri kalan hastalar kaşıntı ve yangı hissi, ateş ve eklem ağrısı tarifliyordu.

En sık tespit edilen anormal laboratuvar parametresi 31 hastada (%51.7) izlenen sedimentasyon ve CRP yüksekliği idi. Çalışmamıza dahil edilen LCV hastaların özellikleri sunulmuştur (Tablo 1). Hastaların hepsinde ANCA negatif ve kompleman düzeyleri normaldi. Değerlendirilmeye alınan diğer laboratuvar tetkiklerinde ise önemli bir patolojik bulgu saptanmadı.

Hastalara lokal tedavi ile birlikte oral kortikosteroid tedavisi verildi. Hastaların tamamı tedaviden yanıt aldı. Bir hastada nöks görüldü diğer hastalarda izlemde yeni bir atak saptanmadı.

Tartışma

Kutanöz lökositoklastik vaskülit romatoloji pratiğinde en sık rastlanan vaskülit olarak dikkati çekmektedir.^[1] Kutanöz lökositoklastik angiit terimi, 1994 yılında Uluslararası Chapel Hill Consensus Konferansı (CHCC) tarafından, cildi etkileyen vaskülitleri, tanımlamak için önerildi. LCV tanısı alan hastalar, 2012 Revize International CHCC Vaskülitlerin İsmiendirilmesine göre kutanöz lökositoklastik angiit, tek organlı vaskülit başlığı altında yer almaktadır.^[2] Bu sınıflandırmada, kutanöz lökositoklastik vaskülit, genellikle derinin iç organlarını koruyan ve genellikle ilaca maruz kalmayı veya enfeksiyonu izleyen

immün kompleks aracılı küçük damar vaskülitine atıfta bulunan klinik bir terimdir.^[3] LCV 'ten şüpheleniliyorsa, deri lezyonlarının başlamasından sonraki ilk 24 saat içinde biyopsinin yapılması önemlidir.^[1] LCV'de temel histopatolojik bulgular, ışık mikroskopunda eritrosit ekstrasvazyonu, lökositoklazi, damar çevresinde fibrinoid nekrozdur. İmmunfloresanda IgG, IgM, IgA, C3, C4, fibrin birikimi izlenir.^[4] Nötrofillerin LCV'nin erken evresinde önemli bir patogenetik rol oynadığı iyi bilinmektedir. T helper hücreler ve granzim B, LCV'nin enflamatuvar prosesinde rol oynuyor gibi görünmektedir.^[5]

Kutanöz LCV'li olguların neredeyse yarısı idiyopatik olsa da, diğer yarısı ilaçlar, enfeksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklar, solid tümörler, bağ dokusu hastalıkları ve inflamatuvar hastalıklar ile ilişkilidir.^[6-8] Bağ doku hastalıkları (sistemik lupus erimatosus, dermatomyozit ve Sjogren sendromu), inflamatuvar barsak hastalığı, Behçet hastalığı ve romatoid artrit dahil olmak üzere sistemik hastalıklar lökositoklastik vaskülitte gösterilmiştir.

Son zamanlarda, ilaçlar ve hafif enfeksiyonların, LCV'nin etyolojisinde sırasıyla %25 ve %10'undan sorumlu olduğu gösterilmiştir.^[9-11] Ayrıca bu hastalarda enfeksiyonlardan en sık üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) varlığı bildirilmiştir.^[12] Hastalığın özellikle bahar aylarında görülmesi, etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen ÜSYE'nun bu mevsimlerde artış göstermesi göz önüne alındığında, bahar mevsiminin öne çıkması anlamlı olarak değerlendirildi.^[13] Çalışmamızda LCV olgularının çoğu (%37.5) idiyopatik olup literatür ile uyumluydu. LCV'nin nedensel ajanları olarak ilaçlardan (%10) daha fazla enfeksiyonlar (%25) saptandı.

Terapötik ve tanısal ilaçlar, vaskülit cilt lezyonlarının yaklaşık %10'unu oluşturur.^[11] İlaçlar ile tetiklenen vaskülit, tipik olarak ilacın başlamasından sonraki 7 ile 21 gün içinde başlar. LCV'e yol açan ilaçlar arasında antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, allopürinol, tiyazidler, insülin, retinoidler, hidantoinler yer almaktadır.^[13-15] İlaç olarak en sık antibiyotikler LCV etiyolojisinde rol oynarlar. Bizim çalışmamızda 10 hastada sadece enfeksiyon, 4 hastada ise ilaç ve enfeksiyon birlikteliği lökositoklastik vaskülit nedeni olarak tespit edildi.

LCV, maligniteler ile ilişkili olabilir ve paraneoplastik bir sendrom gibi davranabilir. Genellikle, vaskülit hematolojik maligniteler ile ilişkilidir. Vaskülitin malignite tanısından önce, sonra veya aynı anda ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.^[16,17] En sık eşlik eden solid organ maligniteleri; akciğer kanseri, prostat kanseri, meme kanseri, kolon kanseri ve böbrek kanseridir.^[16-18] Paraneoplastik vaskülit gelişiminin altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir. En popüler teori, vaskülitin, tümör antijenlerine karşı gelişen immünokomplekslerin damar endoteline zarar vermesi nedeniyle gelişmesidir.^[18,19] Ek olarak, malignitelerin kan viskozitesini arttırdığı ve bunun sonucunda immünokomplekslerin endotele zarar verme süresinin uzadığı bildirilmiştir.^[19]

Birçok çalışmada, maligniteye eşlik eden vaskülit, maligniteyi tedavi etmek için kullanılan ajanlarla ilişkilidir. Tamoksifen, anastrozol, etoposid, erlotinib ve capecitabine literatürde yer alan ajanlardır. Yine, bu hastalarda immün baskılanmaya bağlı

subklinik enfeksiyonlar da vaskülitte neden olabilir.^[20,21] Fain ve ark. malignite eşliğinde vaskülit tanısı konan 60 hastayı incelemişler ve 22 hastada solid organ malignitesi ve 38 hastada hematolojik malignite bulmuşlardır.^[17] Solans-Laque ve ark. çalışmalarında solid tümörlere eşlik eden vaskülitli 15 olgu bildirmişlerdir.^[16] Çalışmamızda LCV teşhisi konan 4 hastanın daha önce malignite tanısı mevcuttu. Hastaların üçünde solid organ maligniteleri meme kanseri, bazal hücreli kanser, tiroid papiller kanseri mevcuttu. Bir hastada ise akut lenfositik lösemi eşlik eden hematolojik malignite idi. Tai ve ark.'nın yaptığı çalışmada LCV etyolojisi en sık idiyopatik iken, Martinez-Taboada, Sahin ve ark.'nın yaptığı çalışmada ilaçlar, Gyselbrecht ve ark.'nın yaptığı çalışmada enfeksiyonlar, Jessop ve ark.'nın çalışmasında streptokokal enfeksiyonlar, Blanco ve ark.'nın, Ekenstam ve ark.'nın çalışmasında ise kollajen vasküler hastalıklar en sık neden olarak tespit edilmişti.^[13,22-27] Bizim çalışmamızda ise lökositoklastik vaskülit etyolojisinde birinci sırada (37.5) idiyopatik olgular yer almaktaydı. Onu sırasıyla romatizmal hastalıklar, enfeksiyon, ilaçlar ve malignite izlemekteydi.

LCV her yaşta ve her iki cinsiyette de görülür; ancak, genellikle kadınlarda ve 40 yaş civarında daha sık görülür. Çalışmamız literatür ile uyumluydu. LCV'in deri bulguları genellikle tetikleyici olaydan yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkar. LCV'li hastalarda lezyonlar en sık alt ekstremiteye yerleşir. Bunun nedeni olarak hidrostatik basınç ve damar bifürkasyonunda türbülans akım gösterilmektedir. Lezyonlar daha az sıklıkta üst ekstremitte, baş-boyun ve gövdeyi de tutabilmektedir. Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak lezyonlar en sık alt ekstremiteye yerleşmişti. Genellikle iki taraflı palpabl purpura olarak başlayan lezyonların yanı sıra maküler, ürtiker benzeri plak şeklinde, vezikülobüllöz, hemorajik ve nekrotik lezyonlarda görülebilir.^[6] Tek taraflı ve lokalize lezyonlar nadirdir. Lezyonların boyutu 1 mm ile 1 cm arasında değişmektedir. Lezyonlar aynı anda ortaya çıkabilir veya farklı aşamalarında lezyonlara neden olabilir. Lezyonlar asemptomatiktir ancak kaşıntı, yanma veya yanma olabilir. Ancak purpura tüm lezyonlara sıklıkla eşlik eder. Vakalarının %90' ı, başlangıçtan itibaren haftalar veya aylar içinde kendi kendini sınırlar, kalan %10'u ortalama 2-4 yıl kronik hastalık şeklinde seyreder. Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde döküntü en sık alt ekstremitte palpabl purpurik papül ve makül şeklinde görülmüştü.

LCV' de ekstrakütanöz bulgular nadir değildir. LCV ile belirtilen sistemik semptomlar düşük dereceli ateş, halsizlik, kilo kaybı, miyaljiler ve eklem ağrılarıdır. Sais ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %41.4'ünde kaşıntı, %30'unda ağrı eşlik etmekteydi. Hastaların %36.7'sinde ise eklem ağrısı en sık tespit edilen deri dışı bulguydu.^[28] Bizim çalışmamızda ise %45 hastada lezyonlar asemptomatikti, %25 hastada kaşıntı mevcuttu. En sık eşlik eden deri dışı semptom olan eklem ağrısı on hastada tespit edilmişti. Yirmi dokuz hastada ise deri bulguları dışında herhangi bir bulguya rastlanmadı.

LCV tanısı konan hastalar için etyoloji ve sistemik tutulumun belirlenmesi önemlidir.^[12,29] Rapor edilen çalışmalarda, yüksek sedimentasyon hızı (ESR), hastaların %50'sinden fazlasında

LCV'ye eşlik eder ve sistemik bir hastalık olduğunu gösterebilir. Sais ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise lökositoz, trombositoz ve sedimentasyon yüksekliği sistemik tutulum ile korele olarak bulunmuştu. Ancak, Şahin ve ark. ile Tai ve ark.'nın çalışmalarında ESR en sık rastlanan patolojik laboratuvar bulgusu olmasına rağmen, yüksek ESR ile sistemik tutulum arasında bir ilişki bulunamamıştır.^[22,24,28] Çalışmamızda en sık görülen patolojik laboratuvar bulguları %65.3 bulunan ESR ve CRP yüksekliği idi. Bununla birlikte, ESR, lökositoz veya yüksek CRP ile sistemik tutulum arasında bir bağlantı bulunamadı.

İlaç ve enfeksiyon kaynaklı vaskülit, rahatsız edici ilacın kesilmesine ve enfeksiyonun tedavisine yanıt verir. Hafif vakalar alt ekstremitelere elevasyonu, istirahat, kompresyon çorapları gibi destekleyici önlemlerle ve diğer vaskülitik sendromlarda olduğu gibi antihistaminikler, pentoksilfilin, dapson, kolşisin veya NSAID'ler ile tedavi edilebilir. Bununla birlikte, terapötik etkinlikleri tartışmalıdır. Cilt lezyonları geniş olduğunda düşük doz kortikosteroidler gerekebilir. LCV'de sitotoksik ajanlara genellikle ihtiyaç duyulmaz. İdiyopatik veya kronik vakalarda, metotreksat, mikofenolat mofetil (MMF), azatiyoprin, siklofosfamid ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) gibi bazı steroid koruyucu ilaçlar verilebilir. El-Reshaid ve ark. kısa süre önce, yüksek doz kortikosteroidler ve siklofosfamid ile tedavisinden sonra nükseden ve hatta bunlardan biri MMF alındıktan sonra tekrarlayan, iki lökositoklastik anjiltli hasta bildirdi. Her iki durumda da, rituksimab klinik iyileşmeye yol açtı.^[6,30,31]

Sonuç

Sonuç olarak, bizim çalışmamız da literatür verileri ile uyumlu olarak lökositoklastik vaskülitin daha sık kadınlarda görülen, iyi seyirli, sıklıkla idiyopatik alt ekstremitelerde palpabl purpura papüller ile karşımıza çıkan bir dermatoz olduğu bilgisini desteklemiştir. Bir hasta biyopside LCV'yi gösteren aşkar purpura ile başvurduğunda, hasta çeşitli nedenler ve ilişkili durumlar açısından değerlendirilmelidir. Sistemik tutulum olabilmekle birlikte hastaların çoğunda kendi kendini sınırladığı ve kısa süreli kullanılan oral kortikosteroidler ile etkin bir şekilde tedavi edildiği izlenmiştir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Goeser MR, Laniosz V, Wetter DAJAjocd. A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. 2014;15(4):299-306.
- Jennette JC, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. 2013;65(1):1-11.
- Loricera J, Blanco R, Ortiz-Sanjuán F, Hernández JL, Pina T, González-Vela MC, et al. Single-organ cutaneous small-vessel vasculitis according to the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides: a study of 60 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis cases. 2014;54(1):77-82.
- Stone JH, Noursari HCJCoir. "Essential" cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. 2001;13(1):23-34.
- Gambichler T, Kulik MA, Skrygan M, Rooms I, Höxtermann SJAiD, Alergologii APDi. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: the role of lymphocytes and related immune markers. 2017;34(4):299.
- Cakiter AU, Kucuk OS, Ozkaya DB, Topukcu B, Onsun NJAiD, Alergologii APDi. Demographic characteristics, aetiology, and assessment of treatment options in leukocytoclastic vasculitis. 2017;34(2):104.
- Haehn DA, Patel A, Youngberg G, Gonzalez-Estrada AJBcr. Ceftriaxone-induced leucocytoclastic vasculitis. 2019;12(4).
- Li X, Xia J, Padma M, Ma Z, Tian YJJoep. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis as the first manifestation of malignant syphilis coinfecting with HIV. 2019.
- Martínez MJM, Sánchez DP, Martínez EP, Martínez AH, González MMJRC. Leukocytoclastic Vasculitis and Infection. Report of a Case. 2017;13(5):297-8.
- Bouiller K, Audia S, Devilliers H, Collet E, Aubriot MH, Leguy-Sequin V, et al. Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement: a retrospective study in 112 patients. 2016;95(28).
- Khetan P, Sethuraman G, Khaitan BK, Sharma VK, Gupta R, Dinda AK, et al. An aetiological & clinicopathological study on cutaneous vasculitis. The Indian journal of medical research. 2012;135:107-13.
- Pastuszcak M, Celińska-Löwenhoff M, Sułowicz J, Wojas-Pelc A, Musiał JJM. Clinical study on single-organ cutaneous small vessel vasculitis (SoCSVV). 2017;96(12).
- Sahin EB, Hapa A, Elçin G, Karaduman A, Evans SE, Erkin G, et al. Lökositoklastik Vaskülit: 60 Hastanın Geriye Dönük Analizi/Leukocytoclastic Vasculitis: Retrospective Analysis of 60 Patients. 2011;5(4):85.
- Brown K, Martin J, Zito SJJomcr. Severe leukocytoclastic vasculitis secondary to the use of a naproxen and requiring amputation: a case report. 2010;4(1):204.
- Doyle MK, Cuellar MLJEoods. Drug-induced vasculitis. 2003;2(4):401-9.
- Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, Selva-O'Callaghan A, Simeón-Aznar CP, Vilardell-Tarres MJTJor. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. 2008;35(2):294-304.
- Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Parlès J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. 2007;57(8):1473-80.
- González-Gay MA, Garcia-Porrua C, Salvarani C, Hunder GJC, rheumatology e. Cutaneous vasculitis and cancer: a clinical approach. 2000;18(3):305-8.
- Wooten MD, Jasin HE, editors. Vasculitis and lymphoproliferative diseases. Seminars in arthritis and rheumatism; 1996: Elsevier.
- Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. 2013;92(6):331.
- Greer JM, Longley S, Edwards NL, Elfenbein GJ, Panush RSJM. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. 1988;67(4):220-30.
- Tai YJ, Chong AH, Williams RA, Cumming S, Kelly RIJAjod. Retrospective analysis of adult patients with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. 2006;47(2):92-6.
- Martinez-Taboada VM, Blanco R, Miguel Garcia-Fuentes M, Vicente Rodriguez-Valverde MJTAjom. Clinical features and outcome of

- 95 patients with hypersensitivity vasculitis. 1997;102(2):186-91.
24. Gyselbrecht L, De FK, Ongenae K, Naeyaert J, Praet M, Veys EJC, et al. Etiological factors and underlying conditions in patients with leucocytoclastic vasculitis. 1996;14(6):665-8.
 25. Jessop SJR. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis: a clinical and aetiological study. 1995;34(10):942-5.
 26. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes MJM. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. 1998;77(6):403-18.
 27. af Ekenstam E, Callen JPAod. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. 1984;120(4):484-9.
 28. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyrí JJAoD. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. 1998;134(3):309-15.
 29. Bouiller K, Audia S, Devilliers H, Collet E, Aubriot MH, Leguy-Sequin V, et al. Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement: A retrospective study in 112 patients. *Medicine*. 2016;95(28):e4238.
 30. El-Reshaid K, Mada JPJCrid. Rituximab therapy for severe cutaneous leukocytoclastic angiitis refractory to corticosteroids, cellcept and cyclophosphamide. 2013;5(1):115-9.
 31. Erturan İ, Ceyhan am, Meriç G, Kazanoğlu OO, Akkaya vb, Başak Py, et al. Kutanöz Küçük Damar Vaskülitli 50 Olgunun Retrospektif Analizi. 2013;23(2):39-45.