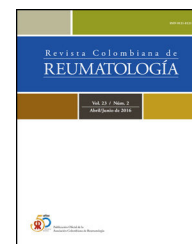




# Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

[www.elsevier.es/rcreuma](http://www.elsevier.es/rcreuma)



## Informe de caso

# Poliarteritis nudosa cutánea: un simulador atípico. Informe de 3 casos y revisión narrativa de la literatura

Juliana Ordóñez-Parra<sup>a,\*</sup>, Alejandro Castellanos-Angarita<sup>a</sup>,  
María Alejandra Casas-Barrera<sup>a</sup>, Julián Rondón-Carvajal<sup>b</sup>  
e Isabel Cristina Cuéllar-Ríos<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 3 de junio de 2020

Aceptado el 17 de diciembre de 2020

On-line el 22 de abril de 2021

### Palabras clave:

Poliarteritis nudosa

Vasculitis

Clasificación

Histología

Tratamiento

## R E S U M E N

**Objetivos:** Reportar las diferentes manifestaciones clínicas y los esquemas terapéuticos instaurados en 3 pacientes con poliarteritis nudosa cutánea. Así mismo, describir la fisiopatología, el cuadro clínico, los criterios diagnósticos y las opciones terapéuticas.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de la literatura en Google Académico y PubMed utilizando términos MeSH. En la selección de la bibliografía, la búsqueda no se limitó por fecha de publicación ni por idioma, debido al escaso número de reportes.

**Resultados:** La poliarteritis nudosa cutánea es una vasculitis de pequeño y mediano vaso, infrecuente, poco reportada en Colombia. Su fisiopatología no es del todo conocida, se considera mediada por el depósito de inmunocomplejos en las paredes de vasos sanguíneos; puede ser desencadenada por agentes infecciosos y asociarse con enfermedades autoinmunes. Las manifestaciones cutáneas incluyen principalmente nódulos subcutáneos dolorosos, livedo reticular y úlceras. A nivel extracutáneo podrían encontrarse mialgias, artralgias, neuropatía periférica y fiebre. El diagnóstico representa un desafío. El tratamiento no está estandarizado y es guiado según la severidad de la patología.

**Conclusión:** La poliarteritis nudosa cutánea es una entidad poco frecuente, con una amplia variedad de manifestaciones cutáneas. Hasta el momento, no contamos con una prueba diagnóstica específica. Su diagnóstico representa un reto para el dermatólogo y requiere un manejo multidisciplinario, en el cual el reumatólogo desempeña un papel fundamental.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Juliana.ordonez@javeriana.edu.co](mailto:Juliana.ordonez@javeriana.edu.co) (J. Ordóñez-Parra).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.12.004>

0121-8123/Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

## Cutaneous polyarteritis nodosa: An atypical simulator. Report of 3 cases and a narrative review of the literature

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Polyarteritis nodosa

Vasculitis

Classification

Histology

Treatment

**Objectives:** To report the clinical manifestations and therapeutic schemes established in 3 patients with cutaneous polyarteritis nodosa, as well as to describe the pathophysiology, clinical features, diagnostic criteria, and therapeutic options.

**Methods:** A literature review was performed using Google scholar and PubMed and MeSH terms. There was no limit into the publication date or language for the selection of the articles.

**Results:** Cutaneous polyarteritis nodosa is an uncommon small and medium-sized vessel vasculitis, and is rarely reported in Colombia. Although its pathophysiology is unknown, it is considered to be mediated by the deposition of immunocomplexes in the walls of blood vessels. It can be triggered by infectious agents and be associated with autoimmune diseases. The cutaneous manifestations mainly include subcutaneous painful nodules, livedo reticularis, and ulcers. Myalgia, arthralgia, peripheral neuropathy, and fever can also be present. It represents a diagnostic challenge. Treatment is not standardised and is guided according to the severity.

**Conclusion:** Cutaneous polyarteritis nodosa is a rare entity, with a wide variety of cutaneous manifestations. There is still no specific diagnostic test. Its diagnosis represents a challenge for the dermatologist, and requires multidisciplinary management, in which the rheumatologist plays a fundamental role.

Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Reumatología.

## Introducción

La poliarteritis nudosa (PAN) es una vasculitis sistémica necrosante que afecta a arterias de pequeño y mediano calibre, principalmente en el riñón, en el sistema nervioso periférico y en la piel, sin cursar con compromiso pulmonar, según los registros clínicos clásicos<sup>1-3</sup>. Se considera un diagnóstico de exclusión frente a otros tipos de vasculitis de mediano y pequeño calibre y se caracteriza por presentar anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) negativos<sup>4</sup>. La PAN puede comprometer la piel de manera aislada, caso en el cual se denomina PAN cutánea (PANc), variante clínica de presentación poco frecuente y etiología aún no dilucidada<sup>1</sup>. La PANc representa entre el 4 y el 10% de todos los casos de PAN<sup>1,5</sup>. A continuación, se reportan 3 casos confirmados por enfermedad que conllevaron un reto diagnóstico para el personal médico a cargo y requirieron diferentes esquemas terapéuticos, debido a su curso clínico y severidad variable. Finalmente, se hace una breve revisión de esta entidad.

## Casos clínicos

### Caso 1

Mujer de 34 años, publicista cesante, que consultó por 3 años de nódulos eritematosos, subinfrarrosos y dolorosos a la palpación, localizados en tórax, dorso y miembros inferiores. Describía el dolor como lancinante, incapacitante, habitualmente de 8/10 en escala visual análoga. A la revisión por sistemas refería artralgias intermitentes de baja intensidad

en codos, rodillas y tobillos, de predominio vespertino, sin deformidad ni rigidez, así como mialgia en antebrazos proximal, en muslos distal y en piernas a nivel de gastrocnemios, que se acentuaban con la palpación, sin debilidad asociada en segmentos proximales o distales.

Dentro de los antecedentes personales, refería que 2 años atrás había recibido tratamiento extrahospitalario con prednisona y metotrexato (dosis y frecuencia no recordadas por la paciente ni registradas en la historia clínica), así como ciclofosfamida 6 g por vía intravenosa (IV) en total, ante impresión diagnóstica de miopatía inflamatoria no específica, sin mejoría de las lesiones ni síntomas relacionados.

En el examen físico, además de las lesiones en piel (fig. 1), se puso en evidencia comunicación de ambas fosas nasales a través del tabique nasal, en su porción cartilaginosa, dolorosa a la palpación, compatible con perforación septal anterior. Debido a este hallazgo clínico, se llevaron a cabo estudios de extensión que permitieron descartar granulomatosis con poliangitis y otras vasculitis primarias sistémicas, a partir de estudios por imagen de pulmón y de función renal, además de uroanálisis y morfología eritrocitaria en muestra de orina ocasional, excluyendo hematuria microscópica de origen glomerular.

Se solicitaron los siguientes paraclínicos: Elisa virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatotropos, crioprecipitinas, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos nucleares extractables (anti-ENA), ANCA, factor reumatoide (FR), anticuerpos antipeptidos citrulinados (anti-CCP), así como anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgM e IgG, anti B2-glicoproteína IgM e IgG), que fueron negativos. De igual forma, la paciente negaba en la anamnesis traumatismo facial reciente (que explicara



**Figura 1 – Múltiples nódulos eritematovioláceos confluentes en miembro superior.**

reabsorción de hematoma septal) o consumo de alcaloides inhalados.

A continuación, se tomaron 6 baciloscopias de linfa, las cuales fueron negativas para *Mycobacterium leprae*, y una biopsia de piel en la que no se evidenciaron granulomas ni infiltrado dérmico difuso por histiocitos, compromiso neural ni granulomatoso, con coloración de Fite-Faraco negativa; de igual forma, se descartó leishmaniasis como diagnóstico diferencial asociado. La biopsia de piel documentó paniculitis mixta de predominio septal, con vasculitis de mediano y pequeño vaso.

Los estudios de electromiografía y velocidad de conducción fueron negativos para mononeuritis múltiple o variantes de polineuropatía simétrica. Se estimó como diagnóstico de exclusión PANc, por lo que se inició prednisolona a 1 mg/kg/día en esquema de titulación progresiva por 4 semanas, sin lograr mejoría clínica.

Ante la persistencia de las lesiones se remitió a Reumatología y se continuó con prednisolona a 25 mg/día, con inicio de metotrexato a 15 mg/semana. Por la pobre respuesta y el mal control del dolor, la paciente recibió 2 dosis adicionales de ciclofosfamida (500 mg IV cada una, cada 15 días). Sin embargo, siguieron apareciendo nuevas lesiones en superficies extensoras, por lo que se decidió el inicio de infliximab, a una dosis de 5 mg/kg. Hasta el momento existe evidencia de haber completado 3 dosis en total (semanas 0, 2 y 6), con disminución en la intensidad del dolor y el tamaño de las lesiones cutáneas; queda pendiente continuar igual dosis acordada cada 8 semanas, lo que se propuso como fase de mantenimiento.

En cuanto a la perforación septal anterior, no hay claridad acerca del tiempo de aparición y la causa precisa de esta. A la fecha, se han descartado las siguientes etiologías: poliangitis con granulomatosis, policondritis recidivante, consumo ocasional de cocaína inhalada, hematoma septal resuelto, leishmaniasis mucosa y enfermedad de Hansen. En la actualidad, se encuentra en seguimiento ambulatorio por Otorrinolaringología.

## Caso 2

Mujer de 58 años, ama de casa, sin antecedentes personales o familiares de importancia, que consultó por cuadro clínico de 8 años de evolución de nódulos eritematosos en miembros inferiores, dolorosos, los cuales se habían ulcerado en los

últimos 3 meses, asociándose con secreción purulenta y dolor intenso de tipo lancinante. Había recibido tratamiento con antibióticos tópicos (ácido fusídico, mupirocina) y múltiples curaciones con sulfadiazina de plata, sin mejoría clínica. Refería además mialgias en miembros inferiores, sin debilidad, artralgias/artritis o signos de derrame articular, sin rigidez o déficit motor asociado.

En el examen físico presentaba, de forma generalizada, lesiones purpúricas de configuración reticular (fig. 2A y B), en la cara anterior de las piernas, los tobillos y el dorso de pies, úlceras con bordes regulares definidos y otras con borde estrellado confluyentes, además de áreas de atrofia blanca en la periferia, dolorosas, que limitaban la marcha. La impresión diagnóstica inicial fue PAN clásica.

Se procedió a realizar una biopsia de piel, la cual reportó una vasculitis de pequeño y mediano vaso, sin formación de granulomas. En la inmunofluorescencia directa se observaron depósitos perivasculares de IgM, C1q y C3.

Paralelamente, los estudios para descartar autoinmunidad (ANA, anti-ENA, ANCA, FR, anti-CCP, anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgM e IgG, anti-B2-glicoproteína IgM e IgG) fueron negativos. De igual forma, se descartó compromiso sistémico de tipo pulmonar, renal, gastrointestinal y en el sistema nervioso central y periférico. Ante la negatividad del perfil de autoinmunidad, se descartó el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y se determinó por exclusión el diagnóstico de PANc.

Se indicó tratamiento inmunosupresor con prednisolona 1 mg/kg/día por vía oral, además de ampicilina/sulbactam, por hallazgos clínicos indicativos de sobreinfección bacteriana. La paciente mejoró progresivamente durante la hospitalización y se le dio egreso con prednisolona en esquema de desmonte convencional, hasta dejarla con dosis de mantenimiento de 7,5 mg/día y orden para nueva valoración por parte de Reumatología. Se perdió el seguimiento clínico debido a aspectos sociodemográficos, sin que a la fecha se conozca su evolución.

## Caso 3

Hombre de 27 años, fotógrafo, que acudió a consulta médica por cuadro de 3 meses de lesiones ulcerativas en los pies y la región plantar, precedidas de cianosis acral intensificada con las bajas temperaturas.

Como antecedentes personales refería artritis idiopática juvenil, diagnosticada a sus 5 años, que requirió tratamiento con metotrexato y desde los 18 años etanercept durante 2 años (a dosis y esquemas desconocidos) y que suspendió a los 20 años por decisión propia. Adicionalmente, diagnóstico de infección por VIH desde los 25 años, en el momento clasificado como estadio 2, con adherencia del 100% a la terapia antirretroviral (efavirenz, emtricitabina y tenofovir) y adecuado estado inmunoviológico (carga viral indetectable, recuento de linfocitos CD4+ mayor de 500 células/mm<sup>3</sup>), sin evidencia de infecciones oportunistas en historia clínica.

En la revisión por sistemas, refería hipoestesias con ambos pies con patrón «en calcetín», sin artralgias ni efusión articular, con marcha antálgica secundaria.

En el examen físico presentaba máculas violáceas reticuladas de distribución irregular e incompleta sobre el dorso y



**Figura 2 – A. Máculas purpúricas reticuladas en cara ventral y dorsal de miembros superiores B. Múltiples úlceras de bordes irregulares, mal definidas, con tejido fibrinoide, secreción serosa escasa y purulenta, tejido de granulación y eritema perilesional.**



**Figura 3 – En cara lateral de pie derecho, gran úlcera profunda, con exposición de tejido muscular y tendinoso, de bordes irregulares y macerados, rodeada por máculas purpúricas reticuladas.**

la cara lateral del pie derecho; hacia la cara lateral del pie tenía una úlcera de 6 × 4 cm, de bordes macerados e irregulares, dolorosa a la palpación, de fondo limpio, con exposición de tendones y algunos nódulos eritematosos y violáceos perilesionales menores de 1,5 cm (fig. 3), sin artritis, dactilitis o entesitis, ni tampoco dolor lumbar de características inflamatorias. Pulsos distales palpables en extremidades inferiores

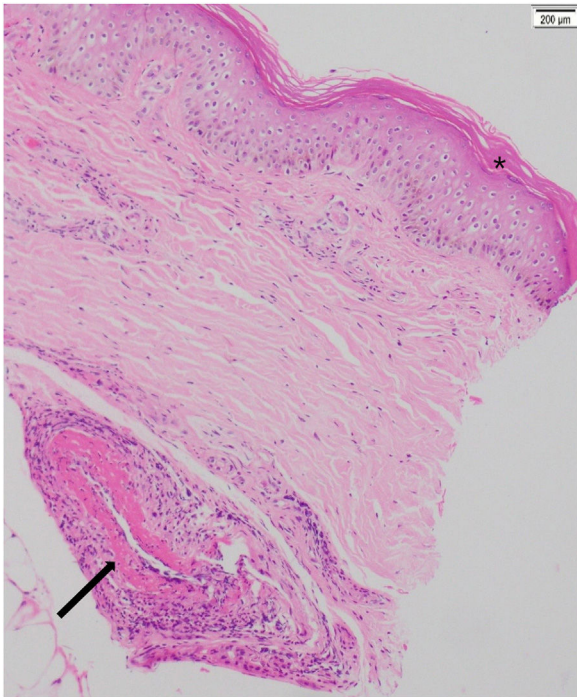
(femoral, pedio, tibial posterior, poplíteo), sin signos de isquemia crítica.

Debido al aceptable control inmunológico en el momento de la consulta, así como la exclusión de trastornos vasculares relacionados, entre los diagnósticos diferenciales se consideraron pioderma gangrenoso y vasculitis en el escenario de infección por retrovirus, tanto de etiología infecciosa (vasculitis asociada a citomegalovirus [CMV], *Mycobacterium tuberculosis* [*M. tuberculosis*] y virus de la hepatitis B [VHB] y C [VHC], así como por el mismo VIH, usualmente relacionada con depósitos de IgA) como asociada con inmunocomplejos (vasculitis por hipersensibilidad y vasculitis inmunoproliferativa angiocéntrica). Se realizaron paraclínicos complementarios: crioaglutininas, función renal, electrolitos, así como estudios para evaluar autoinmunidad (ANA, anti-ENA, ANCA, FR, anti-CCP), y anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgM e IgG, anti B2-glicoproteína IgM e IgG), que fueron negativos.

Así mismo, se llevó a cabo una tomografía computarizada (TAC) de tórax y abdomen, simple y con contraste, sin evidencia de hallazgos significativos; no se complementó con evaluación angiográfica de vasos abdominales. Finalmente, los estudios electrofisiológicos complementarios descartaron lesión de nervio periférico.

Se realizó una biopsia de piel, que documentó una vasculitis de pequeño y mediano vaso e inflamación aguda abscedada, sin formación de granulomas, con





**Figura 4 – Biopsia de piel (paciente número 3). Hematoxilina y eosina, 10x. Epidermis con ortoqueratosis compacta (\*). En la dermis profunda, en cercanía del tejido celular subcutáneo, se observa vasculitis de un vaso de mediano calibre con leucocitoclastia e hiperproliferación de la capa íntima, sin trombos intraluminales (flecha).**

coloraciones para hongos y micobacterias negativas (fig. 4).

Se consideró que la artritis idiopática juvenil se encontraba en remisión, debido a la ausencia de síntomas o signos clínicos de actividad, sin medicamentos que pudieran generar estos hallazgos clínicos. Como opción diagnóstica más probable se consideró PANc, descartándose como principal diagnóstico diferencial PAN-like asociada con infección por VIH, vasculitis secundaria que se puede presentar con cualquier conteo de linfocitos CD4+.

A continuación, se indicó tratamiento con prednisolona 1 mg/kg/día (50 mg/día) y azatioprina 50 mg/día vía oral, con notable mejoría clínica a las 4 semanas de iniciado el tratamiento. Posteriormente, se inició descenso de dosis del esteroide por esquema convencional hasta 20 mg/día y se continuó con la dosis de azatioprina ya señalada. El paciente, que aún se encuentra en seguimiento por parte del servicio de dermatología, ha logrado resolver la marcha antálgica y presenta avances en el proceso de cicatrización de sus lesiones.

## Discusión

La PAN fue la primera vasculitis sistémica descrita en la literatura médica. Hacia 1866, Kussmaul y Maier caracterizaron esta condición a partir de los hallazgos anatomopatológicos de una vasculitis necrosante de medianas y pequeñas arterias (excluyendo arteriolas, capilares y vénulas)<sup>1,2</sup>. Existen 3

variantes clínicas descritas para esta entidad: la forma clásica idiopática, la asociada con infección por VHB y la PANc. Esta última, descrita por Lindberg en 1931 como una vasculitis de vasos de mediano calibre limitada a piel<sup>3,5-7</sup>, puede evolucionar a PAN clásica, en cuyo caso cambiaría el pronóstico y el tratamiento. Según el último consenso de Chapel-Hill del 2012, esta variante se encuentra reclasificada como una arteritis de órgano único (en este caso, la piel)<sup>6-8</sup>.

No existen reportes de prevalencia o incidencia de PANc debido a su infrecuente presentación. Un estudio que incluyó 79 casos de PANc encontró una relación mujer:hombre de 1,7:1<sup>4,6</sup>. La PANc afecta principalmente a mujeres mayores de 40 años, con un pico entre 50-59 años<sup>5,8,9</sup>. En el registro de Nakamura et al.<sup>10</sup>, con 22 pacientes entre 17-77 años, el 86% eran mujeres. Lo anterior se correlaciona con nuestro reporte, en el cual 2 de los 3 casos fueron mujeres, ambas mayores de 40 años. En la tabla 1 se incluyen los reportes de caso documentados en Colombia a la fecha<sup>11-14</sup>.

La etiología de la PANc es desconocida<sup>1-5</sup>, se cree que es un desorden mediado por inmunocomplejos, con depósito de C3 e IgM en la pared de los vasos sanguíneos<sup>8-10</sup>. Agentes infecciosos como los virus hepatotropos (B y C) se han asociado con su inicio o recurrencia<sup>2,10,15</sup>, por lo que es obligatorio realizar serología para estos virus en pacientes con sospecha de esta condición clínica, tal como se hizo en los casos presentados.

Criado et al.<sup>16</sup> reportaron a *M. tuberculosis* como el agente infeccioso más comúnmente asociado, seguido por el CMV. El mecanismo más aceptado es la estimulación de linfocitos T y B autorreactivos, ya que las tinciones de Ziehl-Neelsen han sido negativas para detectar presencia de micobacterias en biopsias de piel.

En países en vía de desarrollo, la PANc se ha asociado con infección por el VIH<sup>15,17</sup>. Si bien el VIH propiamente dicho puede desencadenar una vasculitis que no es exclusiva de pequeño tamaño<sup>15</sup>, en el caso 3 el paciente cumplía características clínicas e histológicas de PANc, habiéndose descartado otro tipo de vasculitis, por lo que se consideró un epifenómeno inmunológico asociado con la enfermedad infecciosa vírica de base.

Entre causas no infecciosas se ha descrito asociación con miastenia gravis, enfermedad inflamatoria intestinal y hepatitis autoinmune, al tiempo que recientemente se ha relacionado su recurrencia como heraldo a algunos procesos neoplásicos de tipo hematolinfóide (síndrome mielodisplásico, sobre todo). Medicamentos como la penicilina y las tetraciclinas se han reportado como agentes disparadores en el desarrollo de la PANc, con mejoría clínica posterior a su suspensión inmediata<sup>17,18</sup>.

Por otro lado, está demostrada la presencia de anticuerpos IgM contra el complejo de protrombina-fosfatidil serina (anti-PS/PT) hasta en el 81,3% de los pacientes con PANc, con correlación positiva entre los niveles anti-PS/PT y proteína C reactiva (PCR)<sup>2,3</sup>, lo cual soporta la teoría de la unión de protrombina a las células apoptóticas endoteliales, desencadenando una respuesta inmunológica mediada por linfocitos T y B reactivos<sup>5,10,19</sup>. Además, existe activación de la vía clásica del complemento en PANc, al parecer secundaria al depósito de inmunoglobulinas tipo IgM e IgG.

Las manifestaciones cutáneas de la PAN clásica y de la PANc pueden ser muy similares. La PAN clásica involucra nódulos

Tabla 1 – Registros de PAN cutánea (PANc) en Colombia

	Iglesias et al. <sup>11</sup> Serie de casos	Olmos et al. <sup>12</sup> Reporte de caso	Quintana et al. <sup>13</sup> Reporte de caso	Cárdenas et al. <sup>14</sup> Reporte de caso	Ordóñez et al. (actual) Reporte de caso
Distribución por género (número de casos)	4 casos: mujer (3), hombre (1)	Hombre (1)	Mujer (1)	Mujer (1)	3 casos: mujer (2), hombre (1)
Edad promedio	18-44 años	19 años	36 años	58 años	27-58 años
Manifestaciones clínicas					
Nódulos eritematosos (localización)	+ (miembros superiores e inferiores)	+ (miembros superiores e inferiores)	+ (muslo, seno derecho, antebrazos, cuero cabelludo y tercio superior de la pierna derecha)	+ (miembros inferiores)	+ (tórax, dorso [1] y miembros superiores e inferiores)
Fiebre	+	+	-	-	-
Mialgias	+	+	-	-	+ (miembros superiores e inferiores) (2)
Artralgias (localización)	+ (rodillas y tobillos)	+	-	-	+ (codos, rodillas y tobillos) (2)
Livedo reticular	-	+ (cuello, región sacra y extremidades)	-	+ (miembros inferiores)	+ (miembros inferiores) (2)
Úlceras	+ (miembros superiores e inferiores)	-	-	+ (miembros inferiores)	+ (miembros inferiores) (2)
Hallazgos patológicos (biopsia de piel) (número de casos)	Vasculitis leucocitoclástica de arteriolas y arterias de mediano calibre con necrosis fibrinoide	Vasculitis leucocitoclástica de arteria de mediano calibre, con trombosis y oclusión total de su luz por depósito de fibrina	Vasculitis leucocitoclástica de arterias de mediano calibre con necrosis fibrinoide	Vasculitis leucocitoclástica de arteriolas y arterias de mediano calibre con necrosis fibrinoide	Paniculitis mixta de predominio septal (1), vasculitis de mediano y pequeño vaso, sin granulomas (3)
Inmunofluorescencia directa	Depósito de Ig M, G y C3 en la pared de los vasos	-	-	-	Depósitos de IgM, C1q y C3 en la pared de los vasos (1)
Tratamiento (número de casos)	Prednisona 30-60 mg Azatioprina 100 mg/día Ciclofosfamida 100 mg VO diario + prednisona	Prednisona 0,5 mg/kg/día	Prednisona 15-30 mg/día Azatioprina 100 mg/día Colchicina 1 mg/día Ciclofosfamida, 500 mg IV mensual × 2 dosis	Prednisolona (no describen dosis) Ciclofosfamida 500 mg IV mensual, por 2 años	Prednisolona 1 mg/kg/día (2) posterior 20-25 mg/día (2) Metotrexato 15 mg/semanales (1) Azatioprina Dos dosis de ciclofosfamida de 500 mg IV (1) Infliximab 5 mg/kg/dosis semana 1, 2, 6 y cada 8 semanas

subcutáneos dolorosos en piernas (97% de los casos), cabeza y cuello (39%), brazos (33%) y tronco (8%)<sup>7,19</sup>. En un registro retrospectivo de 79 pacientes con PANc publicado por Daoud et al.<sup>20</sup> se reportó que el 80% tenía nódulos dolorosos en las extremidades inferiores con edema; el 56% presentaba livedo

reticular, el 49% úlceras y el 10% placas induradas. Además, se describió que hasta en el 31,3% de los pacientes había evidencia de lesiones hemorrágicas, desde petequias hasta púrpura extensa. No hay evidencia a la fecha de perforación septal anterior como manifestación clínica asociada de PANc, tal

como se describió en el caso 1, en el que se descartaron las causas más frecuentes.

Nakamura et al.<sup>21</sup> reportaron 22 pacientes en los que se encontraron nódulos subcutáneos en los miembros inferiores (100%) y los miembros superiores (16%); livedo reticular en los miembros inferiores (80%), el antebrazo (10%) y el dorso (10%); púrpura en los miembros inferiores (100%) y úlceras en los miembros inferiores (100%). Los nódulos estuvieron presentes en los 3 casos descritos y 2 de ellos presentaban livedo racemosa alrededor de una úlcera, lo que demuestra la variabilidad de localización y morfología de las lesiones. Lesiones de atrofia blanca, al igual que en el caso 3, se han reportado hasta en un 27,3%, y el dolor referido en la zona de los nódulos y las úlceras suele ser intenso<sup>17,21</sup>.

Los 3 casos descritos aquí referían importante dolor de tipo lancinante precedido de mialgias, principalmente en el caso 1, lo que llevó a pensar en una afectación neuropática en el contexto de lepra<sup>22</sup> y eritema nudoso leproso, o incluso en el curso de otras vasculitis asociadas con ANCA, como granulomatosis con poliangitis o poliangitis microscópica. La ausencia de compromiso visceral es lo que permite diferenciar la PANc de la variedad clásica, por lo que ante lesiones cutáneas características siempre se debe descartar el compromiso sistémico.

De igual forma, se deben tener presentes las manifestaciones extracutáneas que podrían acompañar a la PANc, tales como fiebre (18%), pérdida de peso (5%), neuropatía periférica (32%), mialgias (27%) y artralgias (18%), cuya presencia permitiría disminuir el umbral diagnóstico e intervenir el curso de la enfermedad de una manera más oportuna<sup>6,7,19</sup>.

No existen hasta la fecha pruebas diagnósticas específicas para la PANc. El diagnóstico se define por una correlación integral entre la clínica, los hallazgos histopatológicos y los laboratorios complementarios para descartar otras entidades. La **tabla 2** describe una propuesta de diagnóstico clínico acogida por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón a partir del estudio de 22 casos de PANc<sup>21</sup>.

Las series japonesas, europeas y turcas sugieren realizar como estudios iniciales hemograma completo, eritrosedimentación, PCR, función renal y bioquímica hepática completa, además de descartar infección por VIH, VHB y VHC<sup>23-25</sup>. Usualmente, las pruebas serológicas para sífilis, ANA, anti-ENA, ANCA, FR y anti-CCP son negativas; sin embargo, se ha descrito positividad para p-ANCAS en el grupo de pacientes con PANc inducida por minociclina<sup>15,23</sup>. Incluso, hasta el 43,8% puede tener anticoagulante lúpico positivo a títulos variables<sup>3,4</sup>.

La histopatología se caracteriza por la presencia de vasculitis leucocitoclástica y degeneración fibrinoide de pequeños y medianos vasos de la dermis y el tejido celular subcutáneo<sup>7,18</sup>. Se han descrito 4 estadios que muestran la evolución de la PANc en la histopatología: el primero o *degenerativo*, caracterizado por depósito de material fibrinoide y destrucción de la lámina elástica; el segundo o *inflamatorio*, con infiltrado neutrofílico y algunos eosinófilos de distribución perivascular; el tercero o *de granulación*, conformado por infiltrado linfocitocitario, con proliferación de la íntima y trombosis de la arteria; y el cuarto o *estadio final*, con proliferación fibroblástica perivascular<sup>1-3,21</sup>.

Gupta et al.<sup>24</sup> describieron la inflamación del panículo adiposo en PANc, con un infiltrado neutrofílico y algunos eosinófilos perivascuales localizados en el lobulillo graso, lo cual

**Tabla 2 – Criterios diagnósticos propuestos para PAN cutánea (PANc)**

Manifestaciones cutáneas	Nódulos subcutáneos, livedo reticular, púrpura, úlceras
Hallazgos histopatológicos	Vasculitis necrosante fibrinoide de arterias de pequeño y mediano calibre (1) Fiebre (= 38° C, = 2 semanas), pérdida de peso (6 kg o más en 6 meses) (2) Hipertensión arterial (3) Insuficiencia renal rápidamente progresiva, infarto renal (4) Hemorragia cerebral, infarto cerebral (5) Infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, pericarditis, insuficiencia cardíaca (6) Pleuritis (7) Hemorragia intestinal, infarto intestinal (8) Neuropatía periférica fuera de la lesión cutánea afectada (9) Artralgia (artritis) o mialgia (miositis) fuera de la lesión cutánea (10) Arteriografía anormal (microaneurisma múltiple, estenosis y obliteración)
Criterios de exclusión <sup>a</sup>	Correlación entre hallazgos clínicos e histopatológicos y ausencia de todos los criterios de exclusión
Decisión	

<sup>a</sup> La PANc puede acompañarse de neuropatía periférica y mialgia, siempre y cuando estos síntomas se limiten a la misma área ocupada por lesiones cutáneas.

Tomado de Nakamura et al.<sup>21</sup>.

era causa de isquemia y ulceración. Los 3 casos presentaron vasculitis de pequeño y mediano vaso, además de paniculitis, tal como se describió en la paciente del caso 1.

En cuanto a la inmunofluorescencia directa, se podría observar depósito perivascular de IgM o complemento, lo cual apoya la teoría de los inmunocomplejos. En el caso 2 se observó adicionalmente depósito de C1q, lo cual obligaba a descartar diagnósticos diferenciales como el lupus eritematoso sistémico dado que estos hallazgos son propios de la denominada *banda lúpica*.

Las exacerbaciones son frecuentes y pueden durar entre 2 y 8 semanas. Como factores asociados con peor pronóstico (recurrencia en los siguientes 2 años de seguimiento) se han descrito los siguientes: múltiples úlceras en el inicio y reactantes de fase aguda elevados antes de iniciar el tratamiento<sup>25-27</sup>.

Por su parte, Chen<sup>28</sup> reportó que los pacientes con mialgias, artralgias y síntomas asociados con compromiso de nervio periférico (disestesias, parestesias) tenían recaídas más frecuentes y severas<sup>26</sup>. La progresión de PANc a clásica se ha reportado hasta en el 15-20% de los pacientes, por lo que se debe descartar progresión durante cada recaída<sup>8-10</sup>. Se ha descrito mayor progresión sistémica en pacientes con FR y ANA positivos, a títulos altos<sup>29-31</sup>.

Hasta el momento, no hay estudios prospectivos ni guías basadas en evidencia para el tratamiento de la PANc. Las estrategias terapéuticas se basan en reportes de caso, series de caso y revisiones de la literatura. La **tabla 3** resume los tratamientos y las dosis que se describen en la literatura a la fecha. El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas y la severidad<sup>29</sup>.

Tabla 3 – Dosis y esquemas terapéuticos de PAN cutánea (PANc)

Opción terapéutica	Severidad		
	Leve	Severa	Refractaria
Primera línea	Furoato de mometasona 0,1% crema, propionato de clobetasol 0,05% crema o ungüento: 2 veces al día sobre la lesión en oclusión por 8-12 semanas <sup>27,31,34</sup> AINE: ibuprofeno hasta 800 mg cada 8 h, naproxeno 500 mg cada 12 h <sup>27,30</sup> Colchicina: 0,5-1 mg/día <sup>30</sup>	Prednisolona: 30 mg/día-1 mg/kg/día durante al menos 4 semanas y realizar descenso progresivo hasta dosis efectiva mínima <sup>21,30,31</sup> Azatioprina: 2-3 mg/kg/día <sup>30,37</sup> Metotrexato: 15-22,5 mg/semanales <sup>31,36</sup> Cloroquina: 3 mg/kg/día <sup>31,38</sup> Hidroxicloroquina: 6 mg/kg/día <sup>31,38</sup> Micofenolato mofetilo: 1-3 g/día <sup>35</sup>	Inmunoglobulina intravenosa: 1-2 g/kg cada 4 semanas <sup>41,42</sup> Infliximab: 5 mg/kg semana 0, 26 <sup>43,46</sup> Etanercept: 50-100 mg/semanal <sup>44-46</sup>

En la PANc leve se indican como primera línea el reposo relativo, los cambios de posición periódicos (incluyendo posición de Trendelenburg), antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o colchicina; en caso de lesiones muy localizadas o limitadas, se pueden añadir esteroides tópicos de alta potencia, como clobetasol<sup>31-34</sup>. El uso de dapsona ha sido reportado con resultados variables<sup>32</sup>. La pentoxifilina y la sulfasalazina podrían ser usadas como terapia adyuvante, nunca como monoterapia<sup>31,34</sup>.

En pacientes con compromiso más extenso o en casos severos, la prednisolona por vía oral es el tratamiento de elección<sup>30,32,33</sup>. En los 3 casos presentados, esta fue la terapia de elección, a las dosis recomendadas por la literatura. El uso de azatioprina, metotrexato, antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina) y micofenolato de mofetilo es frecuentemente requerido como terapia inmunosupresora adyuvante<sup>35,36</sup>, dado que estos medicamentos permiten desescalonamiento en dosis de esteroide, mejor control de los síntomas y disminución en las recaídas<sup>4,31-34,37</sup>.

En pacientes con mal control de la enfermedad, el uso de ciclofosfamida IV en pulsos, asociado con el esteroide por vía oral, ha mostrado altas tasas de remisión. En estos casos, se reseña el esquema habitualmente indicado para vasculitis asociadas con ANCA en fase de inducción: 0,75 mg × m<sup>2</sup> de área de superficie corporal IV cada 4 semanas, sin superar 1 g por infusión por 6 meses. En pacientes con deterioro de la función renal se modifica la dosis así: 0,5 mg × m<sup>2</sup> de área de superficie corporal; de igual forma, en pacientes mayores de 65 años la dosis por pulso será de 500 mg IV cada 15 días, para un total de 6 dosis<sup>38-40</sup>.

La inmunoglobulina IV es la última línea terapéutica en casos de enfermedad refractaria<sup>41,42</sup>, al igual que agentes dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), particularmente infliximab o etanercept<sup>43,44</sup>. Otras opciones terapéuticas, como tamoxifeno, oxígeno hiperbárico, warfarina y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, en inglés), también se han reportado como coadyuvantes, con evidencia clínica limitada a la fecha<sup>45-50</sup>.

El caso 1 demuestra no solo la importancia de hacer un adecuado enfoque diagnóstico, a partir de la exclusión de los diagnósticos más frecuentes asociados con las lesiones descritas, pasando por el compromiso multisistémico propio de la PAN clásica hasta llegar a manifestaciones cutáneas circunscritas, sino también las implicaciones terapéuticas y

pronósticas que implican casos de alta recurrencia o aparición de nuevas lesiones, incluyendo aun terapia biológica dentro de las alternativas de manejo.

Con respecto a este mismo caso, se presentan varias dificultades en términos diagnósticos y de seguimiento:

El cuadro clínico inició con nódulos subcutáneos difusos, asociado con perforación del tabique nasal; estuvo con inmunosupresión de forma previa, lo que puede enmascarar la presentación actual de las manifestaciones documentadas.

No se cuenta con biopsia renal ni angio-TAC o arteriografía que descarten la afectación de vasos abdominales de mediano calibre, por lo que no es posible descartar del todo vasculitis de pequeños vasos o PAN sistémica.

La respuesta a infliximab puede observarse en PAN sistémica.

## Conclusiones

La PANc es una variante clínica poco frecuente dentro del espectro de vasculitis de medianos y pequeños vasos. Se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos dolorosos en las piernas, asociados con livedo reticular, con alto riesgo de ulceración. Tiene un curso benigno, crónico y variable, con altas tasas de recurrencia y asociación con procesos tanto infecciosos (VIH, virus hepatotropos, tuberculosis, lepra) como no infecciosos (medicamentos, enfermedades del tejido conectivo); en ocasiones se considera fenómeno paraneoplásico principalmente de neoplasias hematolinfoides.

El diagnóstico de la PANc es desafiante, ya que no existe un marcador específico de la enfermedad y las manifestaciones clínicas pueden solaparse con otras entidades inflamatorias, infecciosas e incluso relacionadas con fenómenos de hipersensibilidad a algunos fármacos. Según las características de las lesiones y los síntomas relacionados, entre los que se destacan las mialgias, la indicación temprana de biopsia de piel es primordial para cercar la lista de diagnósticos posibles y llegar a la PANc, tras un proceso de razonamiento clínico de exclusión.

Hasta la fecha, no existen guías de tratamiento para PANc. Se recomienda iniciar con esteroides sistémicos, asociados con otros inmunomoduladores que permitan un desmonte temprano de las dosis convencionales. De igual forma, hay



reportes anecdóticos de respuesta a citostáticos en esquemas de inducción propuestos para pacientes con vasculitis asociadas con ANCA, así como la administración de terapia biológica (agentes anti-TNF- $\alpha$ , como en el caso 1) en pacientes con predictores de mal pronóstico, incluyendo inicio con múltiples lesiones y alta tasa de recurrencia en el primer año.

## Limitaciones

Esta serie de 3 casos cuenta con algunas limitaciones. A causa de la pandemia por COVID-19 se ha perdido el seguimiento de los pacientes, tanto presencial como remotamente, sin que a la fecha se conozca su evolución clínica. Así mismo, para algunos medicamentos inmunomoduladores no se logró documentar la dosis exacta (como en el caso 1) por ser indicados extrahospitalariamente y no contar con historia clínica previa.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos del centro hospitalario de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes referidos en el artículo.

## Financiación

Este trabajo no recibió financiación de ningún tipo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Merman E, Rosen C, Ghazarian D, Al Habeeb A, Siddha S. Cutaneous polyarteritis nodosa sine nodosa. *J Cutan Med Surg*. 2014;18:420-3, <http://dx.doi.org/10.2310/7750.2014.13165>.
- Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis nodosa. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:33-46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.09.005>.
- Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y. High titer of anti phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1507-13, <http://dx.doi.org/10.1002/art.23081>.
- Ross K, Contreras J, Aung-Din D, Lien M. Asymptomatic cutaneous polyarteritis nodosa: Treatment options and therapeutic guidelines. *Cutis*. 2017;100:125-8.
- Imanishi H, Tsuruta D, Oshimo T, Sowa J, Mizuno N, Nakagawa K, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa induced by *Mycobacterium tuberculosis*. *J Dermatol*. 2012;39:738-9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01398.x>.
- Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: A comprehensive review. *Int J Dermatol*. 2010;49:750-6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04522.x>.
- De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev*. 2016;15:564-70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.015>.
- Kato A, Hamada T, Miyake T, Morizane S, Hirai Y, Yamasaki O, et al. Clinical and laboratory markers associated with relapse in cutaneous polyarteritis. *JAMA Dermatol*. 2018;154:922-6, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.1601>.
- Furukawa F. Cutaneous polyarteritis nodosa: An update. *Ann Vasc Dis*. 2012;5:282-8, <http://dx.doi.org/10.3400/avd.ra.12.00061>.
- Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, Yamamoto Y, Nakabayashi K, Ozaki S, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: Revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:117-21, <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-008-0898-2>.
- Iglesias A, Ariza A, Donado de Ariza M, Chinchilla A, Egea E, Blanco A. Panarteritis nodosa variante ulcero-necrótica. *Acta Med Col*. 1986;11:291-6.
- Olmos LM, Hernández N, González MI. Poliarteritis nodosa cutánea. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2006;14:187-9.
- Quintana G, Rodríguez G, Restrepo JF, Iglesias A. Poliarteritis nodosa cutánea atípica. Una forma atípica de la presentación de la poliarteritis nodosa cutánea. *Rev Colomb Reumatol*. 2008;15:320-5.
- Cárdenas LF, Parsons A, Omar Sangüeza O, Tobón MX. Poliarteritis nodosa cutánea. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2010;18:40-2.
- Vega LE, Espinoza LR. Vasculitides in HIV infection. *Curr Rheumatol*. 2020;22:60, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-020-00945-0>.
- Criado PR, Marques GF, Morita TCAB, de Carvalho JF. Epidemiological, clinical and laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: Report of 22 cases and literature review. *Autoimmun Rev*. 2016;15:558-63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.010>.
- Matteoda MA, Stefano PC, Bocián M, Katsicas MM, Sala J, Cervini AB. Cutaneous polyarteritis nodosa. *An Bras Dermatol*. 2015;90:188-90, <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153856>.
- Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1114-21, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330809>.
- Kallenberg CG, Tadmor H. Vasculitis and infections: contribution to the issue of autoimmunity reviews devoted to "autoimmunity and infection". *Autoimmun Rev*. 2008;8:29-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.020>.
- Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteritis nodosa: A clinicopathological study of 79 cases. *Br J Dermatol*. 1997;136:706-13, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.1997.6601645.x>.
- Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, Yamamoto Y, Nakabayashi K, Ozaki S, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: Revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:117-21, <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-008-0898-2>.
- Botero-Jaramillo N, Padilla-Pinzón LT, Beltrán-Serrano MA, Ossa-Trujillo RH. Tratamiento de la enfermedad de Hansen en Colombia: medicalización y control de la enfermedad a lo largo del siglo xx. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2017;35:358-68, <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v35n3a06>.
- Abad S, Kambouchner M, Nejari M, Dhote R. Additional case of minocycline-induced cutaneous polyarteritis nodosa: Comment on the article by Culver et al. *Arthritis Rheum*. 2006;55:831-2, <http://dx.doi.org/10.1002/art.22242>.

24. Gupta P, Saikia UN, Sandeep A, De D, Radotra BD. Panniculitis: A dermatopathologist's perspective and approach to diagnosis. *Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol*. 2016;3:29-41, <http://dx.doi.org/10.4103/2349-6029.195224>.
25. Karadag O, Erden A, Bilginer Y, Gopaluni S, Sari A, Armagan B, et al. A retrospective study comparing the phenotype and outcomes of patients with polyarteritis nodosa between UK and Turkish cohorts. *Rheumatol Int*. 2018;38:1833-40, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4122-1>.
26. Iudici M, Quartier P, Pagnoux C, Merlin E, Agard C, Aouba A, et al. Childhood versus adult-onset polyarteritis nodosa results from the French Vasculitis Study Group Registry. *Autoimmun Rev*. 2018;17:984-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.08.001>.
27. Ikeda T, Furukawa F, Kawakami T, Ishiguro N, Uzuki M, Ozaki S, et al. Outline of guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders in Japan, 2016 revised edition. *J Dermatol*. 2018;45:122-7, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.14086>.
28. Chen KR. Cutaneous polyarteritis nodosa: A clinical and histopathological study of 20 cases. *J Dermatol*. 1989;16:429-42, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.1989.tb01582.x>.
29. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Cutaneous vasculitis. En: *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2017. p. 433-6.
30. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11, <http://dx.doi.org/10.1002/art.37715>.
31. Ross K, Contreras J, Aung-Din D, Lien M. Asymptomatic cutaneous polyarteritis nodosa: Treatment options and therapeutic guidelines. *Cutis*. 2017;100:125-8.
32. 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. *Int J Dermatol*. 2007;46:817, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.02975.x>.
33. Ishiguro N, Kawashima M. Cutaneous polyarteritis nodosa: A report of 16 cases with clinical and histopathological analysis and a review of the published work. *J Dermatol*. 2010;37:85-93, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00752.x>.
34. Haviv R, Capua M, Amir J, Harel L. Cutaneous polyarteritis nodosa successfully treated with topical diflucortolone valerate: A case report & review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:46, <http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-12-46>.
35. Kluger N, Guillot B, Bessis D. Ulcerative cutaneous polyarteritis nodosa treated with mycophenolate mofetil and pentoxifylline. *J Dermatol Treat*. 2011;22:175-7, <http://dx.doi.org/10.3109/09546631003636809>.
36. Schartz NE, Alaoui S, Vignon-Pennamen MD, Cordoliani F, Femand JP, Morel P, et al. Successful treatment in two cases of steroid-dependent cutaneous polyarteritis nodosa with low-dose methotrexate. *Dermatology*. 2001;203:336-8, <http://dx.doi.org/10.1159/000051785>.
37. Misago N, Mochizuki Y, Sekiyama-Kodera H, Shirohani M, Suzuki K, Inokuchi A, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: Therapy and clinical course in four cases. *J Dermatol*. 2001;28:719-27, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2001.tb00066.x>.
38. Hamour S, Salama AD, Pusey CD. Management of ANCA-associated vasculitis: Current trends and future prospects. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:253-64, <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.s6112>.
39. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1583-94, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>.
40. Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Kimura S, Soma Y. Complete resolution of refractory cutaneous arteritis by intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Int J Dermatol*. 2015;54:e323, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12863>.
41. Lobo I, Ferreira M, Silva E, Alves R, Selores M. Cutaneous polyarteritis nodosa treated with intravenous immunoglobulins. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:880-2, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02478.x>.
42. Breda L, Franchini S, Marzetti V, Chiarelli F. Intravenous immunoglobulins for cutaneous polyarteritis nodosa resistant to conventional treatment. *Scand J Rheumatol*. 2016;45:169-70, <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2015.1092582>.
43. Matsuo S, Hayashi K, Morimoto E, Kato A, Sada K, Watanabe H, et al. The successful treatment of refractory polyarteritis nodosa using infliximab. *Intern Med*. 2017;56:1435-8, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.56.8235>.
44. Inoue N, Shimizu M, Mizuta M, Ikawa Y, Yachie A. Refractory cutaneous polyarteritis nodosa: Successful treatment with etanercept. *Pediatr Int*. 2017;59:751-2, <http://dx.doi.org/10.1111/ped.13283>.
45. Valor L, Monteagudo I, de la Torre I, Fernández CG, Montoro M, Longo JL, et al. Young male patient diagnosed with cutaneous polyarteritis nodosa successfully treated with etanercept. *Mod Rheumatol*. 2014;24:688-9, <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2013.874737>.
46. Zoshima T, Matsumura M, Suzuki Y, Kakuchi Y, Mizushima I, Fujii H, et al. A case of refractory cutaneous polyarteritis nodosa in a patient with hepatitis B carrier status successfully treated with tumor necrosis factor alpha blockade. *Mod Rheumatol*. 2013;23:1029-33, <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-012-0732-8>.
47. Cvancara JL, Meffert JJ, Elston DM. Estrogen sensitive cutaneous polyarteritis nodosa: Response to tamoxifen. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:643-6, [http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622\(98\)70018-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70018-0).
48. Mazokopakis EE, Milkas AN, Tsartsalis AN, Karefilakis CM, Besmertis LP. Improvement of cutaneous polyarteritis nodosa lesions with hyperbaric oxygen. *Int J Dermatol*. 2009;48:1023-5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04089.x>.
49. Kawakami T, Soma Y. Use of warfarin therapy at a target international normalized ratio of 3.0 for cutaneous polyarteritis nodosa. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:602-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.10.033>.
50. Tursen U, Api H, Kaya TI, Cinel L, Ikizoglu G. Rapid healing of chronic leg ulcers during perilesional injections of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in a patient with cutaneous polyarteritis nodosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:1341-3, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01688>.