

Patogeneza zapalenia małych naczyń krwionośnych skóry

Pathogenesis of cutaneous small-vessel vasculitis (CSVV)

ANETA SZCZERKOWSKA-DOBOSZ, JADWIGA ROSZKIEWICZ, MAGDALENA LANGE, ELŻBIETA JASIEL-WALIKOWSKA

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

Abstract

The term cutaneous small-vessel vasculitis (CSVV) includes heterogenous diseases characterized by different cutaneous haemorrhagic lesions and a different grade of systemic manifestations. Etiologic factors involve infections, drugs, chemicals, food allergens, chronic diseases and malignant neoplasms. No cause is identified in more than 50% of patients. Pathogenesis of CSVV is connected with immune complexes, which under some circumstances may precipitate in tissues, causing typical for CSVV leukocytoclastic vasculitis. Lymphomonocytic infiltration due to secondary cell mediated immune response is characteristic for the late phase of the disease. Other immunological mechanisms involved in vasculitis pathogenesis include endothelial, cytokines, neurotransmitters and fibrinolysis disturbances. Recent studies have indicated $\gamma\delta$ T lymphocytes and heat shock proteins to be involved in pathogenesis of CSVV with infectious etiology.

This article reviews the up-to-date data on pathogenesis of CSVV.

Key words: cutaneous small – vessel vasculitis, heat shock proteins, cytokines, fibrinolysis, $\gamma\delta$ T lymphocytes, neuropeptides, antiphospholipid antibodies, endothelium.

Streszczenie

Termin zapalenie małych naczyń krwionośnych skóry (CSVV) odnosi się do grupy schorzeń charakteryzujących się występowaniem różnorodnych zmian krwotocznych na skórze i wyrażonymi w różnym stopniu objawami ze strony innych narządów. Etiologia schorzenia jest złożona; wśród czynników wywołujących wymienia się infekcje, leki, niektóre pokarmy, środki chemiczne, choroby przewlekłe i nowotworowe. U ponad połowy chorych zapalenie naczyń ma tło idiopatyczne. Patogeneza CSVV jest związana z mechanizmem uwarunkowanym odkładaniem w tkankach w określonych warunkach kompleksów immunologicznych, wywołujących charakterystyczne dla wczesnych faz choroby leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Późną fazę schorzenia charakteryzuje limfomonocytarny naciek, związany z komórkowo zależną, wtórną odpowiedzią immunologiczną. Inne mechanizmy patogenetyczne zapalenia naczyń krwionośnych obejmują zaburzenia w funkcjonowaniu śródbłonna, cytokin, neuropeptydów i układu fibrynolizy. Najnowsze badania wskazują również na znaczenie limfocytów T $\gamma\delta$ oraz białek wstrząsu termicznego w patogenezie CSVV o etiologii infekcyjnej.

Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnych poglądów na patogenezę CSVV.

Słowa kluczowe: zapalenie małych naczyń krwionośnych skóry, białka wstrząsu termicznego, cytokiny, fibrynoliza, komórki T $\gamma\delta$, neuropeptydy, przeciwciała antyfosfolipidowe, śródbłonek.

(PDiA 2005; XXII, 5: 244–249)

Adres do korespondencji: dr med. Aneta Szczerkowska-Dobosz, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Akademia Medyczna, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Zapalenie naczyń jest procesem patologicznym, charakteryzującym się stanem zapalnym i uszkodzeniem ścian naczyń krwionośnych, w konsekwencji prowadzącym do niedokrwienia zaopatrywanych tkanek. Mimo różnych modyfikacji, żadna z licznych proponowanych dotychczas klasyfikacji zapaleń naczyń nie jest doskonała. Ze względu jednak na fakt, że obraz kliniczny poszczególnych jednostek zależy głównie od kalibru zajętych naczyń, nadal przydatny jest podział zaproponowany w 1994 r. w Chapell Hill przez grupę ekspertów [1]. Dzieli on układowe zapalenia naczyń na 3 kategorie, w zależności od wielkości zajętych naczyń: zapalenia dużych, średnich i małych naczyń. Zapalenie małych naczyń krwionośnych skóry (*cutaneous small-vessel vasculitis*, CSVV) obejmuje heterogenną grupę skórnych i układowych schorzeń, charakteryzujących się stanem zapalnym arterioli, drobnych naczyń żylnych i naczyń włosowatych. Według powyższej klasyfikacji do tej grupy zalicza się ziarniniak Wegenera, zespół Churg-Straussa, mikroskopowe zapalenie naczyń, plamicę Schoenleina-Henocha, samoistną krieglobulinemię i leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry. Część autorów uważa, że definicja zapalenia małych naczyń krwionośnych obejmuje jedynie te jednostki, w których w obrazie histopatologicznym występuje obraz leukocytoklastycznego zapalenia naczyń z dominującym naciekiem neutrofilowym, leukocytoklazją i martwicą włóknikowatą ścian naczyń krwionośnych [2, 3]. Inni badacze proponują włączenie do tej grupy także tych jednostek chorobowych, w obrazie mikroskopowym których stwierdza się występowanie w ścianie i otoczeniu naczyń nacieku eozynofilowego, monocytarnego lub mieszanego [4]. Zgodnie z tą propozycją Gibson i wsp. dzielą CSVV na leukocytoklastyczne i inne (nieleukocytoklastyczne) [4]. Do pierwszej grupy autorzy ci zaliczają zapalenia naczyń z nadwrażliwości (*hypersensitivity vasculitis*), plamicę Schoenleina-Henocha, zapalenia naczyń związane z występowaniem przeciwciał przeciw granulocytom obojętnochnym (*cytoplasmic antineutrophil antibodies*, ANCA), pokrzywkę naczyniową, zapalenie naczyń w przebiegu krieglobulinemii, rumień wyniosły i długotrwały (*erythema elevatum et diutinum*), ziarniniak twarzy (*granuloma faciale*), plamicę Waldenströma oraz wtórne CSVV. Do drugiej grupy – nieleukocytoklastycznych CSVV – wg Gibsona można zaliczyć guzowate zapalenie naczyń (*nodular vasculitis*), sinicę siateczkowatą (*livedo vasculitis*), *pityriasis lichenoides* oraz wtórne zapalenia naczyń związane z niepożądanym działaniem niektórych leków [4].

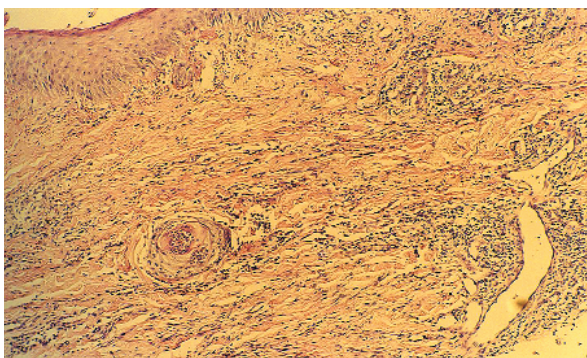
CSVV występuje z podobną częstością u obu płci, ok. 10% przypadków dotyczy dzieci [5]. Etiologia CSVV jest wieloczynnikowa. Nie udowodniono istnienia predyspozycji genetycznej [6]. Infekcje, leki, środki che-

miczne, alergeny pokarmowe wymienia się jako najczęstsze przyczyny CSVV. Choroba może towarzyszyć schorzeniom układowym i nowotworowym. U ponad 50% chorych przyczyna CSVV pozostaje nieznana [3, 7]. Zmiany skórne są cechą charakterystyczną i występują w każdym przypadku. W początkowej fazie dominują wykwity o charakterze wyczuwalnych palpacyjnie krwotocznych zmian plamiczych różnej wielkości (*palpable purpura*), spowodowanych przechodzeniem erytrocytów poprzez zniszczoną ścianę naczyń do otaczających tkanek (ryc. 1.). Wraz z postępem choroby pojawiają się bąble pokrzywkowe, zmiany grudkowe, guzkowe, krostkowe, pęcherzowe, nadżerkowe, wrzodziejące, obrzęk tkanki podskórnej i siateczkowate poszerzenie naczyń skóry (*livedo reticularis*) [3, 8]. Zmiany skórne mogą stanowić jedyną manifestację kliniczną CSVV. Rzadko dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych – maziówki stawowej, opłucnej, osierdzia, przewodu pokarmowego i nerek [3]. Obraz histologiczny zależy od okresu rozwoju choroby. Wyróżnia się 2 typy CSVV: leukocytoklastyczne i limfocytarne (ryc. 2., 3.). Dla początkowej fazy CSVV charakterystyczny jest obraz leukocytoklastycznego zapalenia naczyń. Najczęściej zajęte są żyłki pozawłośniczkowe (*venule*), rzadziej włosniczki i drobne tętniczki. Badanie histopatologiczne wykazuje obrzęk komórek śródłonka, martwicę włóknikowatą ścian naczyń oraz około- i śródścienny naciek komórkowy, składający się głównie z neutrofilów oraz fragmentów ich jąder komórkowych (*leukocytoklazja*). W późnej fazie choroby, po upływie 24–48 godz., dominuje mieszany naciek złożony z limfocytów i monocytów, zależny od wtórnej odpowiedzi komórkowej, któremu towarzyszy zakrzepica zajętych naczyń [3, 9]. Opisano także CSVV z przewagą eozynofili w nacieku w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej [10].

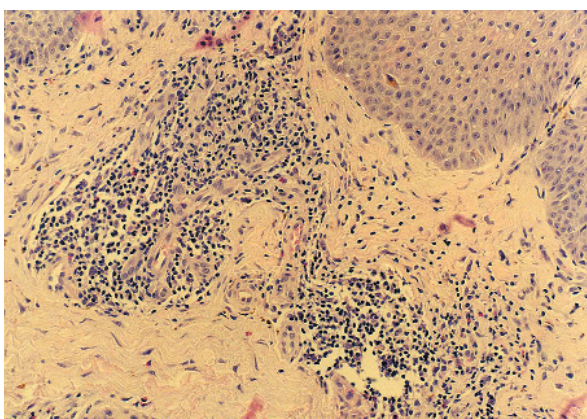
Patogeneza CSVV jest złożona i nie w pełni poznana; większość tych schorzeń jest uwarunkowana immunologicznie. Badania doświadczalne na modelach zwierzęcych i obserwacje kliniczne wskazują, że u podłoża większości zapaleń naczyń krwionośnych leży mechanizm powstawania kompleksów immunologicznych [3, 11]. Modelowym przykładem takiego mechanizmu jest zjawisko Arthusa lub zmiany w naczyniach w przebiegu choroby posurowiczej. W wyniku nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację antygenową dochodzi do powstawania kompleksów immunologicznych krążących lub formowanych in situ. Kompleksy te, tworzące się w obecności umiarkowanego nadmiaru antygeny, odkładają się w ścianach naczyń krwionośnych i aktywują klasyczną kaskadę dopełniacza, czego następstwem jest powstanie kompleksu ataku błonowego MAC, zaś aktywne składniki chemotaktyczne, szczególnie C5a i C3a, przyciągają granulocyty i makrofagi do ściany naczy-



Ryc. 1. Zapalenie małych naczyń krwionośnych skóry. Zmiany krwotoczne z tendencją do powierzchownego rozpadu w obrębie skóry kończyn dolnych



Ryc. 2. Drobną tętniczką o pogrubiłej, rozwarstwiającej się ścianie z naciekami z leukocytów po części rozpadających się. Wokół drobnych naczyń włosowatych i żylnych miernie obfite nacieki z komórek jednojądrowych (H.E., pow. razy 250)



Ryc. 3. W warstwie siateczkowej skóry w otoczeniu drobnych żyłek o nieco pogrubiłych ścianach mankietowate nacieki zapalne z komórek jednojądrowych z niewielką domieszką leukocytów kwasochłonnych (H.E., pow. razy 400)

niowej [6]. Aktywowane neutrofile, fagocytując kompleksy immunologiczne, wytwarzają enzymy proteolityczne (m.in. kolagenazę, elastazę, mieloperoksydazę) oraz są źródłem olbrzymich ilości wolnych rodników tlenowych, bezpośrednio niszczących śródbłonek naczyń i tkanki otaczające [12].

To, w jakim narządzie i w jakim stopniu dojdzie do zapalenia małych naczyń krwionośnych w następstwie osadzania się kompleksów immunologicznych, zależy od wielu czynników. Jednym z nich jest wielkość kompleksów immunologicznych. Najbardziej patogenne są kompleksy immunologiczne średniej wielkości, które łatwo precypitują w tkankach i mają duże zdolności wywoływania reakcji zapalnych. Na proces odkładania się kompleksów w tkankach wpływa także powinowactwo przeciwciał w stosunku do antygeny oraz rodzaj przeciwciała wchodzącego w skład kompleksów immunologicznych. Przeciwciała o wysokim powinowactwie do antygeny tworzą duże agregaty, szybko eliminowane z ustroju. Kompleksy immunologiczne zawierające przeciwciała klasy IgG, charakteryzują się dużą zdolnością wiązania i aktywacji dopełniacza. Najmniej patogeny charakter mają przeciwciała klasy IgM, które wykazują niewielkie zdolności wywoływania reakcji zapalnej i mogą występować również w zdrowej skórze [13].

Badania immunohistochemiczne wykazują, że dla późnej limfocytarnej fazy CSVV charakterystyczne jest występowanie obfitego nacieku zapalnego, składającego się z limfocytów T, wykazujących ekspresję CD3+, CD4+, CD1a+, LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen*) oraz makrofagów CD36+. Natomiast komórki te niezbyt licznie występują we wczesnej leukocytoklastycznej fazie CSVV [13, 14]. Patogeneza limfocytarnej zapalenia naczyń jest prawdopodobnie związana ze specyficzną aktywacją limfocytów T, uwalniających prozapalne cytokiny, takie jak czynnik martwicy guza alfa (TNF- α) oraz interleukina (IL-1), odpowiedzialne za agregację, aktywację i przyciąganie monocytów do miejsca procesu chorobowego. Stymulowane przez IL-1 komórki śródbłonna produkują kolejne cytokiny, a na ich powierzchni dochodzi do ekspresji cząsteczek adhezyjnych ICAM 1 (*intracellular adhesion molecule*) i ELAM 1 (*endothelial adhesion molecule*), ułatwiających masowe przyleganie neutrofilów do powierzchni komórek śródbłonna, a następnie do ich przezśródbłonkowej migracji do otaczających tkanek. Uszkodzenie tkanek wydaje się być związane z uwalnianiem enzymów lizosomalnych z naciekających makrofagów [16]. Wyrazem odczynu komórkowego jest nie tylko powstanie nacieku zapalnego w ścianie i otoczeniu naczyń krwionośnych, lecz również proliferacja fibroblastów prowadząca do zmniejszenia światła naczyń krwionośnych [18].

Stwierdzenie występowania przeciwciał antyfosfolipidowych w układowym toczniu rumieniowatym, twarżynie układowej, reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobie Behçeta, chorobie Kawasaki, olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic i leukocytoklastycznym zapaleniu naczyń krwionośnych wskazuje na znaczenie tych przeciwciał w patogenezie zapalenia naczyń występującym w przebiegu tych chorób [19]. Mimo że przeciwciała te zostały dawno opisane, dopiero wyniki badań ostatnich lat udokumentowały ich kliniczne znaczenie. Obecność tych przeciwciał wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej i tętniczej, małopłytkowości i poronień – objawów składających się na zespół antyfosfolipidowy. Przeciwciała antyfosfolipidowe tworzą kompleksy immunologiczne z fosfolipidami i krzyżowo reagują z antygenami bakteryjnymi i wirusowymi, a w konsekwencji stymulują uwalnianie tromboksanu z płytek krwi i prostaglandyn z komórek śródbłonka, powodując niszczenie naczyń na drodze innego mechanizmu niż uszkodzenie mediowane przez kompleksy immunologiczne. Ostatnie badania wskazują również na współdziałanie przeciwciał antyfosfolipidowych z komórkami regulującymi hemostazę, takimi jak płytki krwi i komórki śródbłonka [20].

W patogenezie CSVV zaburzenie układu fibrynolizy odgrywa szczególną rolę.

Fibrynoliza jest fizjologicznym procesem prowadzącym do degradacji nierozpuszczalnego włókniaka i tworzenia jego rozpuszczalnych produktów. Równowaga układu fibrynolizy zależy od aktywności aktywatorów fibrynolizy (tkankowy aktywator plazminogenu, t-PA i urokinaza) oraz inhibitorów fibrynolizy (inhibitory aktywności plazminogenu: PAI-1 i PAI-2 i antyplazminy). Synteza i uwalnianie aktywatorów plazminogenu i inhibitorów jest modulowana przez liczne cytokiny, takie jak IL-4 i TNF-alfa [21]. Do lizy włókniaka konieczna jest plazmina, proteolityczny enzym o olbrzymiej sile działania, powstający z plazminogenu w obecności aktywatorów plazminogenu. PAIs hamują aktywność plazminogenu, podczas gdy antyplazminy specyficznie przeciwdziałają proteolitycznej aktywności plazminy. U pacjentów z CSVV wykazano zaburzenie fibrynolizy. Krążące kompleksy immunologiczne, współdziałające poprzez receptor Fc z komórkami śródbłonka, mogą we wczesnej fazie choroby wywoływać masywne uwalnianie t-PA, czego następstwem jest aktywacja miejscowego układu fibrynolizy, aktywacja kaskady dopełniacza oraz zwiększona przepuszczalność naczyń [22]. Uwalnianie przez komórki śródbłonka aktywatorów plazminogenu do krwi i tkanek zachodzi także pod wpływem histaminy, trombiny, IL-1 i INF- γ , substancji P [21]. Aktywatory plazminogenu mogą być także produkowane przez leukocyty wielojądrowe, będące głównymi ko-

mórkami nacieku zapalnego w CSVV. Klinicznie początkowa faza nadmiernej fibrynolizy charakteryzuje się pojawieniem się bąbli pokrzywkowych. Dla późnej fazy typowe jest występowanie wyczuwalnych wykwitów krwotocznych (*palbabe purpura*). W tym okresie CSVV mogą występować na skórze zmiany grudkowo-guzkowe, pęcherzowe, krostkowe i wrzodziejące. Ich pojawienie się jest związane ze zmniejszeniem uwalniania śródbłonkowego t-PA i wysokim poziomem inhibitorów aktywatora plazminogenu. Następstwem tych zjawisk jest zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej, odkładanie w naczyniach złogów włókniaka, a w konsekwencji martwica i mikronaczyniowa zakrzepica, nasilająca i podtrzymująca uszkodzenie tkanek [24]. Zjawisko upośledzonej fibrynolizy, spowodowanej zmniejszeniem uwalniania aktywatorów plazminogenu i zahamowania jego przekształcania w plazminę, tłumaczy się uszkodzeniem śródbłonka pod wpływem TNF- α , proteaz i wolnych rodników tlenowych, uwalnianych z leukocytów wielojądrowych.

W omawianiu patogenetycznych mechanizmów prowadzących do zapalenia naczyń krwionośnych nie można pominąć roli neuropeptydów. Neuropeptydy (NP) są heterogenną grupą związków polipeptydowych wytwarzanych przez komórki nerwowe centralnego i obwodowego układu nerwowego, gdzie pełnią rolę neuroprzekazników i neuromodulatorów [25]. Skórne NP są zawarte głównie we włóknach mielinowych (włókna A delta) i we włóknach bezmielinowych (włókna C); występują także w keratynocytach, komórkach Merke-la i komórkach śródbłonka. W ludzkiej skórze NP zlokalizowane są głównie wokół naczyń krwionośnych, a receptory dla NP znajdują się na komórkach śródbłonka. Neuropeptydy pełnią rolę w regulacji ukrwienia skóry, odpowiadają za niektóre cechy utrzymywania się przewlekłego stanu zapalnego, takie jak rozszerzenie naczyń krwionośnych i ich zwiększona przepuszczalność. NP modulują aktywność zapalną komórek śródbłonka – wydzielanie cytokin i ekspresję cząsteczek przylegania [26]. Badania ostatnich lat wskazują, że neuropeptydy indukują sekrecję IL-8, czynnika chemo-taktycznego dla neutrofilii. Skurcz naczyń krwionośnych zależy głównie od nerwów współczulnych, uwalniających noradrenalinę i neuropeptyd Y. Rozszerzenie naczyń jest regulowane przez nerwy przywspółczulne uwalniające m.in. acetylocholinę i wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP). Działanie rozszerzające naczynia krwionośne wywiera substancja P, neurokinina A i peptyd związany z genem kalcytoniny – *calcitonin gene-related peptide* (CGRP). Substancja P (SP) należy do klasycznych, uwalnianych przez śródbłonek białek rozszerzających naczynia krwionośne. SP działając bezpośrednio na naczynia i pośrednio poprzez wpływ na uwalnienie hista-

miny z komórek tucznych, wywołuje skórną reakcję rumieniowo-bąblową. SP nasila także uwalnianie przez komórki śródbłonna tlenku azotu (NO) – potężnego mediatora rozszerzającego naczynia, zwiększa także aktywność fibrynolityczną, a poprzez indukcję ekspresji cząsteczki ELAM-1 na komórkach śródbłonna nasila chemotaksję i degranulację neutrofilów oraz stymuluje proliferację limfocytów T [27]. Wydaje się jednak, że kluczowe znaczenie w patogenezie CSVV odgrywa peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) – białko o olbrzymiej sile rozszerzającej naczynia krwionośne, działające bezpośrednio na mięśnie gładkie tętniczek i pośrednio poprzez uwalnianie tlenku azotu. Peptyd ten pobudza przyleganie neutrofilów do komórek śródbłonna, działa również chemotaktycznie na limfocyty T [28]. Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) należy, obok sekretyny, gastryny i glukagonu, do rodziny białek wydzielniczych. Neuropeptyd ten odpowiada za rozszerzenie naczyń krwionośnych i wywołanie reakcji bąblowo-rumieniowej, związanej z uwalnianiem histaminy z komórek tucznych [25].

Mimo postępu, jaki dokonał się w poznaniu funkcji neuropeptydów, ich dokładna rola w patogenezie CSVV wymaga dalszych badań. Udział neuropeptydów w regulacji układu fibrynolizy, aktywności makrofagów i komórek tucznych oraz ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna wskazuje, że odgrywają one kluczową rolę w patogenezie zapaleń naczyń.

Stwierdzenie występowania limfocytów T gamma/delta w nacieku okołonaczyniowym u chorych z CSVV skierowało uwagę badaczy na ich znaczenie w patogenezie choroby. Limfocyty T γ/δ są subpopulacją małych limfocytów T, niewykazujących ekspresji najczęściej występującego receptora T-komórkowego – TCR α/β ; posiadają natomiast 2 peptydy, nazywane gamma i delta, które pojawiają się we wczesnych fazach ontogenezy [29, 30]. Stanowią one 5% populacji limfocytów T. Ludzkie limfocyty T γ/δ są względnie równomiernie rozmieszczone w różnych tkankach, w których znajdują się również limfocyty TCR α/β , głównie jednak zlokalizowane są w skórze, jelitach i płucach, gdzie odgrywają rolę pierwszej linii obrony przeciw infekcjom [30].

Funkcje limfocytów T γ/δ nie są dokładnie poznane. Sugeruje się, że komórki te pełnią rolę w odporności przeciwwakażnej i przeciwnowotworowej. Badania wykazały, że znacząca część komórek T γ/δ jest w stanie rozpoznawać sekwencje peptydowe ludzkich białek wstrząsu termicznego (*heat shock proteins*, HSPs) [31]. Jest to rodzina białek, których synteza wzrasta w odpowiedzi nie tylko na stres, jakim jest podwyższona temperatura ciała, ale także niedotlenienie, niedokrwienie, spadek poziomu glukozy, działanie czynników toksycznych i leków, promieniowanie UV, transformację nowo-

tworową i infekcje, dlatego określa się je także jako białka stresu. Limfocyty T γ/δ rozpoznają również HSP-65 kd należące do *M. tuberculosis*. Białko to posiada w 50% sekwencję identyczną z sekwencją ludzkich HSPs, stąd hipoteza o krzyżowej reakcji między tymi patogenami i ludzkimi HSPs. Badania udowodniły obecność limfocytów T γ/δ w nacieku u chorych z CSVV wywołanym czynnikami infekcyjnymi. U chorych tych występowała ekspresja HSP-72 na komórkach śródbłonna i komórkach prezentujących antygen, co mogłoby wskazywać na znaczenie czynnika infekcyjnego w indukcji wzrostu białek wstrząsu termicznego. Obserwacje te wskazują, że limfocyty T γ/δ mogą pełnić rolę ochronną przeciwko poddanym infekcji komórkom autologicznym [9].

Postęp, jaki się dokonał w ostatnich latach w dziedzinie poznania subkomórkowych mechanizmów prowadzących do zmian zapalno-martwiczych naczyń krwionośnych, pozwolił na znaczne poszerzenie wiedzy na temat złożonej patogenezy tej zróżnicowanej pod względem klinicznym i morfologicznym grupy chorób. Potwierdzenie omówionych hipotez wymaga jednak dalszych badań, które pozwolą na pełne zrozumienie patogenezy CSVV, a w konsekwencji lepszą diagnostykę, monitorowanie przebiegu i bardziej skuteczną terapię tych niejednorodnych i stwarzających wiele trudności w praktyce klinicznej schorzeń.

Piśmiennictwo

1. Jenette JC, Falk RJ, Andrasz K, et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
2. Lie JT: Nomenclature and classification of vasculitis: plus ça change, plus cest la meme chose. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 181-6.
3. Ghersetich I, Buggiani G, Brazzini B, et al.: Cutaneous small-vessel vasculitis. *G Ital Dermatol Venereol* 2004; 139: 389-413.
4. Gibson LE, Su WF: Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis North Am* 1995; 21: 1097-13.
5. Resnick AH, Esterly NB: Vasculitis in children. *Int J Dermatol* 1985; 24: 139-46.
6. Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, et al.: Cutaneous small-vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 667-87.
7. Jorizzo J: Classification of vasculitis. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 106-10.
8. Fiorentino D: Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 315-40.
9. Soter NA, Mihm MC, Gigli I, et al.: Two distinct cellular patterns in cutaneous necrotizing angitis. *J Invest Dermatol* 1976; 66: 344-50.
10. Chen KR, Su WP, Pittelkow M, et al.: Eozynophilic vasculitis in connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 173-82.
11. Meckel SE, Jordon RE: Leukocytoclastic vasculitis: a cutaneous expression of immune complex disease. *Arch Dermatol* 1982; 118: 296-301.
12. Tosca N, Stratigos JD: Possible pathogenetic mechanisms in allergic cutaneous vasculitis. *Int J Dermatol* 1988; 27: 291-6.

13. Robinson A: Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and the systemic necrotizing vasculitides. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 119-26.
14. Claudy A: Coagulation and fibrinolysis in cutaneous vasculitis. *Clinics in Dermatology* 1999; 17: 615-8.
15. Gherseich I, Commacchi C, Commacchi C, et al.: Cutaneous necrotizing vasculitis; are there indeed two distinct histopathological entities? Abstract Book "14th Colloquium of the International Society of Dermopathology". Siena, Italy, June 1, 1993, no 86.
16. Ghersetich I, Lotti T: Cellular steps in the pathogenesis of cutaneous necrotizing vasculitis. *Int Angiol* 1995; 14: 107-12.
17. Card P, Varani J: Mechanisms of neutrophil-mediated injury. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 1-3.
18. Cid MC: New developments in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 1-12.
19. Katayama I, Masuzawa M, Nishioka K, et al.: Anticardiolipin antibody in Henoch-Schonlein purpura and related vascular disorders. *Arch Dermatol Res* 1989; 281: 296-8.
20. Gancheva M, Angelova I: Antiphospholipids in cutaneous vasculitis. *Clin in Derm* 1999; 17: 619-24.
21. Teofoli P, Lotti T: Cytokines, fibrinolysis and vasculitis. *Int Angiol* 1995; 14: 125-9.
22. Toki N, Tsushima H, Yamasaki M, et al.: Isolation of tissue plasminogen activator from skin lesions with allergic vasculitis. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 18-23.
23. Prue H, Burgess D, Vitti G, et al.: IL-8 stimulates human monocytes to produce tissue-type plasminogen activators. *Blood* 1989; 74: 1222-5.
24. Jordan JM, Bates AN, Pizzo S: Defective release of tissue plasminogen activator in systemic and cutaneous vasculitis. *Am J Med* 1987; 82: 397-400.
25. Hautmann G, Lotti T: The possible role of regulatory peptides in the pathogenesis of cutaneous necrotizing vasculitis. *Int Angiol* 1995; 14: 138-50.
26. Lotti T, Hautmann G, Panconesi E: Neuropeptides in skin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 482-96.
27. Bull HA, Hothersall J, Chowdhury N, et al.: Neuropeptides induce release of nitric oxide from human dermal microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 655-60.
28. Ozaka T, Doi Y, Kayashima K, et al.: Weibel-Palade bodies as a storage site of calcitonin gene-related peptide and endothelin-1 in blood vessels of the rat carotid body. *Anat Rec* 1997; 247: 37-42.
29. Campanile G, Comacchi C, Ghersetich I, et al.: Gamma/delta TCR lymphocytes in cutaneous necrotizing vasculitis. *Int Angiol* 1995; 14: 119-24.
30. Alaibac M: Gamma/delta T-lymphocytes: relevance of the current studies to dermatology. *Int J Dermatol* 1992; 31: 157-9.
31. Born WK, Happ MP, Dallas A, et al.: Recognition of heat shock proteins and gamma/delta cell function. *Immunol Today* 1990; 11: 40-3.