

Poliarterite nodosa cutânea: apresentação atípica com gangrena

Cutaneous polyarteritis nodosa: atypical presentation with gangrene

Poliarteritis nodosa cutânea: presentación atípica con gangrena

Mariana Pereira Ferreira^{1*}, Victoria Pereira Ferreira², Rachel Pereira Ferreira¹, Helena Lucia Alves Pereira¹.

RESUMO

Objetivo: Discutir sobre essa doença rara que demanda alta suspeição clínica, mostrando uma apresentação grave, comparação com outros casos na literatura, forma de tratamento e seguimento clínico.

Detalhamento do caso: Mulher de 60 anos, previamente hígida, apresentou livedo reticular, úlcera cutânea e gangrena de membros inferiores. Recebeu tratamento com esteróides, sem resolução. Evoluiu com sepse de foco cutâneo, contraindicando imunossupressor. Submetida a plasmaférese e imunoglobulina, com estabilização da doença. Porém evoluiu com amputação de membros inferiores. Esse relato mostra apresentação rara e grave de CPAN, com rápida progressão para gangrena de membros inferiores. Inicialmente, necessário manejo clínico agressivo, com corticoterapia, sem resposta. Administrado terapia alternativa com imunoglobulina e plasmaférese, também adequados no contexto de sepse associada. Tratamento efetivo para controle clínico, entretanto fora inevitável amputação de membros inferiores.

Considerações Finais: Tratamento envolveu inicialmente corticoterapia, porém paciente evoluiu com sepse de foco cutâneo e progressão da isquemia. Nesse contexto, inviabilizou-se imunossupressão com ciclofosfamida. Indicado plasmaférese e imunoglobulina, terapias alternativas relatadas na literatura, seguras no cenário infeccioso. Paciente apresentou estabilização do quadro clínico, seguiu imunossupressão com prednisona e uso de Azatioprina por 01 ano, sem recorrência.

Palavras-chave: Poliarterite nodosa, Vasculite leucocitoclástica cutânea, Gangrene.

ABSTRACT

Objective: The purpose is to discuss this rare disease that demands high clinical suspicion, showing a severe presentation, comparison with other cases in the literature, form of treatment and clinical follow up.

Case detail: A 60-year old woman, previously healthy, presented livedo reticularis, cutaneous ulcer and lower limb gangrene. Received steroid treatment, without resolution. She developed sepsis with cutaneous focus, contraindicating immunosuppressant. Received plasmapheresis and immunoglobulin, with stabilization of the disease. However, the lower limbs had to be amputated. This report shows a rare and severe presentation of CPAN, with rapid progression to limb lower gangrene. Initially, aggressive clinical management was necessary, with corticosteroid therapy, without response. Alternative therapy with immunoglobulin and plasmapheresis, also suitable in the context of associated sepsis was administered. Treatment was effective for clinical control; however amputation of lower limbs was inevitable.

Final considerations: Treatment initially involved corticosteroid therapy, but the patient developed sepsis with a cutaneous focus and progression of ischemia. Plasmapheresis and immunoglobulin were indicated, because of their safety in the infectious scenario. The patient evolved with clinical stabilization, and was followed with immunopression with prednisone, and Azatioprine for 1 year, without recurrence.

Keywords: Polyarteritis nodosa, Vasculitis leukocytoclastics cutaneous, Gangrene.

¹ Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV-UFAM), Manaus - AM.

*E-mail: marianapferreira@outlook.com

² Centro Universitário Nilton Lins, Manaus- AM.

RESUMEN

Objetivo: Discutir esta enfermedad rara que exige una alta sospecha clínica, mostrando una presentación severa, comparación con otros casos en la literatura, forma de tratamiento y seguimiento clínico. **Detalle del caso:** Mujer de 60 años, presentaba livedo reticular, úlcera cutánea y gangrena de miembros inferiores. Recibió tratamiento con esteroides, sin resolución. Desarrolló sepsis con un foco cutáneo, contraindicando inmunosupresores. Plasmaféresis e inmunoglobulina, con estabilización de la enfermedad. Sin embargo, evolucionó con la amputación de miembros inferiores. Este informe muestra una presentación rara y grave de CPAN, con progresión rápida a gangrena de miembros inferiores. Inicialmente, fue necesario un manejo clínico agresivo, con terapia con corticosteroides, sin respuesta. Se administró una terapia alternativa con inmunoglobulina y plasmaféresis, adecuada en el contexto de sepsis asociada. El tratamiento fue efectivo para el control clínico pero la amputación de las extremidades inferiores era inevitable. **Consideraciones finales:** El tratamiento inicialmente incluyó terapia con corticosteroides, pero el paciente desarrolló sepsis con un enfoque cutáneo y progresión de la isquemia. En este contexto, la inmunosupresión con ciclofosfamida no era factible. La plasmaféresis y la inmunoglobulina estaban indicadas. El paciente presentó estabilización del cuadro clínico, siguió con inmunosupresión con prednisona y uso de azatioprina durante 1 año, sin recurrencia.

Palabras clave: Poliarterite nodosa, Vasculitis leucocitoclástica cutánea, Gangrena.

INTRODUÇÃO

Poliarterite nodosa cutânea (CPAN) é uma doença rara que acomete pequenas e médias artérias da derme e tecido subcutâneo. Considerada uma entidade distinta da Poliarterite Nodosa (PAN), forma de vasculite necrotizante de médios vasos com envolvimento sistêmico, que classicamente produz microaneurismas na vasculatura e possui grave curso clínico (JENETTE JC, 2013). Na CPAN, classicamente há ausência de microaneurismas e acometimento de múltiplos órgãos. Raramente progride para forma sistêmica, possui apresentação benigna, apesar do caráter recidivante (DAOUD MS, et al., 1997).

A PAN possui prevalência de 31 casos para 1 milhão de habitantes (MAHR A, et al., 2004). A forma cutânea exclusiva, CPAN, ainda tem prevalência desconhecida, mas estima-se que represente 4% dos casos de PAN (MORGAN AJ e SCHWARTZ RA, 2010). A PAN é mais comum no sexo masculino, enquanto curiosamente a CPAN parece ser mais prevalente em mulheres. Uma série com 79 casos de CPAN revelou proporção de 1,7 mulheres para 1 homem com caso comprovado da doença (DAOUD MS, et al., 1997).

A CPAN geralmente acomete indivíduos adultos entre 50 a 60 anos. (BANSAL NL e HOUGHTON KM, 2010). Possui etiologia idiopática, mas já foi sugerida associações com infecções, causadas pelo estreptococos do grupo A (FATHALLA BM, et al., 2005), vírus da hepatite B e C (MINKOWITZ G, et al., 1991), parvovírus B19 (DURST R, et al., 2002), e *mycobacterium tuberculosis* (CRIADO PR, et al., 2016). Nódulos subcutâneos dolorosos, livedo reticular, e ulceração são os principais achados clínicos da CPAN. Noventa e sete por cento dos pacientes tem acometidos os membros inferiores, seguidos de braços (33%) e tronco (8%) (DAOUD MS, et al., 1997). Artralgia, mialgia, neuropatia e sintomas constitucionais como febre podem estar presentes (KAWAKAMI T, et al., 2007).

A O diagnóstico é baseado na apresentação clínica caracteristicamente cutânea, ausência de envolvimento sistêmico, exclusão de outras vasculites, e biópsia de pele característica (CHEN KR, 1989). Não há testes sorológicos específicos, mas a solicitação de exames como fator antinucleotídeo (FAN), fator reumatoide (FR), anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) é essencial para diagnóstico diferencial com PAN e outras vasculites primárias ou associadas a outras doenças autoimunes (KATO A, et al., 2018).

O tratamento é orientado conforme a severidade do acometimento cutâneo e possíveis sintomas associados. Casos com lesão cutânea exclusiva típica, considerados de apresentação mais leve, anti-inflamatórios não esteroidais tem sido empregados. Em casos de ulceração, sintomas extra cutâneos como mialgia, parestesia, artralgia, opta-se por tratamento com glicocorticoides (TSCHETTER AJ, et al., 2014).

Esse caso relata apresentação inicial atípica e grave da poliarterite nodosa cutânea com rápida evolução para isquemia, gangrena e amputação de membro. O objetivo deste relato é discutir sobre essa doença rara que demanda alta suspeição clínica, mostrando uma apresentação grave, comparação com outros casos na literatura, forma de tratamento e seguimento clínico.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente, sexo feminino, 60 anos, natural de São Paulo, estabelecida em Manaus há 10 anos. Previamente hígida, evoluiu com febre diária, mialgia generalizada e poliartralgia em membros inferiores e superiores por três dias. No quarto dia, apresentou lesões purpúricas, não pruriginosas, em membros inferiores, cianose do pé direito e dor intensa em MMII que impedia a deambulação. Nos MMSS referiu parestesias em mãos, além das mesmas lesões purpúricas, e livedo reticular (**Figura 1A**). Procedida internação hospitalar para investigação clínica. Negou quadro flue-like associado, odinofagia, fenômeno de Reynaud, perdas fetais e trombose prévias.

Figura 1 - A: aspecto dos membros superiores, com livedo reticular. **Figura 1 - B:** aspecto dos membros inferiores, lesões purpúricas, livedo reticular, cianose em pés.



Fonte: Ferreira MP, et al., 2019.

Na admissão hospitalar, exame físico com pressão de 110 x 70 mmHg, pulso de 72 batimentos por minuto, 21 excursões respiratórias por minuto, e febre de 38,3 graus celsius. Cianose de extremidades, livedo reticular exuberante em membros inferiores (**Figura 1B**). Pulsos pediosos preservados, simétricos. Exame cardíaco não revelou sopros e estigmas de endocardite. Murmúrio vesicular fisiológico, sem ruídos adventícios e exame abdominal sem visceromegalias, com abdome indolor.

Em seus exames podíamos observar: hemoglobina: 13,4 g/dL, leucócitos: 10.450, sem desvio à esquerda; sódio: 136 mmol/L; potássio: 4,1 mmol/L; creatinina: 0,5 mg/dL; uréia: 38 mg/dL. Ausência de alteração da função renal, EAS sem hematúria ou proteinúria. PCR: 51,30 UI/ml. VHS: 80 mm. ANCA negativo. ASLO: 191 UI/ml (VR < 200 UI/ml). Anticoagulante lúpico e anticardiolipina: negativos. Fator Reumatóide e Fator antinucleotídeo (FAN) não reagentes. Crioglobulina sérica: negativa. Sorologias para vírus HIV, Hepatites B e C: negativas. VDRL não reagente. Hemocultura e urinocultura sem crescimento de patógenos.

Angiotomografia de abdome mostrou ausência de microaneurismas e/ou aneurismas. Duplex scan arterial de membros inferiores confirmou vasos patentes, com ausência de trombose. Eletro-neuromiografia

de membros superiores mostrou comprometimento grave das fibras nervosas, de forma difusa e assimétrica, sugerindo mononeuropatia múltipla. O anatomopatológico das lesões purpúricas revelou infiltrado inflamatório agudo e crônico contendo células epiteliais multinucleadas atingindo o tecido subcutâneo, no qual se observa necrose fibrinóide na parede do vaso, atingindo a camada muscular e dissociando fibras musculares, além de áreas de necrose isquêmica e trombose. De acordo com os dados histopatológicos e ausência de comprometimento sistêmico foi confirmado o diagnóstico de poliarterite nodosa cutânea (CPAN).

Após exclusão de infecção iniciou-se tratamento com pulsos de metilprednisolona de 1 grama por 3 dias, seguido com prednisona oral (1mg/kg/dia) 60 miligramas/dia. Também iniciado vasodilatador, nifedipino, e heparinização plena com heparina de baixo peso molecular. Dentro de 1 semana após término da pulsoterapia, paciente evoluiu com gangrena de membros inferiores, e sepse de foco cutâneo.

No contexto de gangrena decorrente de comprometimento grave da CPAN apesar da corticoterapia agressiva, indicaria-se pulsoterapia com ciclofosfamida, porém esta droga está contraindicada no contexto infeccioso.

Devido a contraindicação da ciclofosfamida, iniciado terapia com plasmaférese associada a imunoglobulina humana, além de antibioticoterapia com Vancomicina para cobertura para germes gram-positivos. Foram prescritas inicialmente 10 sessões de plasmaférese administradas em conjunto com a imunoglobulina. A dose de ataque de imunoglobulina ataque foi de 2g/kg, num total de 30 frascos, administrados em por 5 dias.

Devido a progressão para gangrena e agressividade do quadro clínico, além da manutenção do ácido acetilsalicílico, optou-se por heparinização plena com heparina de baixo peso molecular. Após o término das dez sessões de plasmaférese, e cinco sessões de imunoglobulina, paciente evoluiu com estabilização das lesões. Entretanto foi necessário amputar ambas as pernas à nível infra-patelar, devido ao dano tissular associado e irreversível.

Proseguiu-se com alta hospitalar, em uso de Prednisona 40 mg/dia, a qual gradualmente foi reduzida. Proteção óssea com cálcio e vitamina D, devido a corticoterapia. Azatioprina foi adicionada para imunossupressão a longo prazo, mantida por 01 ano. Manteve anticoagulação com Xarelto 20 miligramas/dia por 01 ano, sem intercorrências. Sem recidivas dentro do primeiro ano, paciente segue em acompanhamento com reumatologista, atualmente sem nenhuma medicação imunossupressora.

DISCUSSÃO

Poliarterite Nodosa Cutânea (CPAN) é uma vasculite necrotizante de pequenos e médios vasos confinados ao tecido cutâneo. Descrita pela primeira vez em 1931 por Lindberg K (1931); a doença cursa com ausência de comprometimento visceral e de microaneurismas. Geralmente evolução benigna, porém crônica recidivante (GUPTA S, 2006).

Na CPAN as lesões são limitadas ao tecido cutâneo, músculos adjacentes e nervos. Clinicamente evolui com nódulos eritematosos dolorosos, que podem desaparecer espontaneamente ou ulcerar, livedo reticular e ulcerações principalmente em membros inferiores (GUSHI A, et al., 2000). Necrose e gangrena dos membros, de evolução rápida como a apresentada acima é raro. A revisão de literatura mostrou dois casos publicados, no qual houve evolução pra gangrena, descritos na Itália e Coréia do Sul. Usualmente, até 50% dos pacientes apresentam sintomas variados. Febre baixa, artralgia, mialgia, fadiga e astenia são os mais comuns (PAGNOUX C, et al., 2010). Neuropatia periférica, tanto mononeuropatia quanto mononeurite múltipla, foram também relatados em alguns casos (MORGAN AJ e SCHWARTZ RA, 2010).

Diferentemente da forma sistêmica, não há alterações imunológicas detectáveis pelo FAN, ANCA, fator reumatoide, crioglobulinas e consumo de complemento na CPAN. Contudo as solicitações destes exames são necessárias para diferenciação entre forma sistêmica e localizada/cutânea (BAUZÁ A, et al., 2002), como também para diagnóstico diferencial com outras patologias autoimunes. No caso descrito, a paciente não apresentava tais alterações laboratoriais, compatível com quadro de CPAN.

A CPAN possui etiologia idiopática. Mecanismo imunomediado, reação inflamatória à infecções estreptocócicas (FATHALLA BM, et al., 2005) e por vírus da hepatite B e C (MINKOWITZ G, et al., 1991), são considerados os principais gatilhos para o desenvolvimento da doença. O mecanismo imune permanece desconhecido, porém considera-se que seja similar ao da PAN, com deposição de complexo imune, C3 e imunoglobulinaM (IgM) nas paredes dos vasos (DIAZ-PEREZ JL, et al., 1980). Neste relato de caso não houve associação a processo infeccioso, tampouco consumo de complemento.

O diagnóstico da CPAN é baseado no contexto clínico de vasculite limitada à pele e confirmação histopatológica. Uma biópsia incisional profunda, incluindo tecido subcutâneo, é necessário para um diagnóstico acurado. Deve ser centrada sobre um nódulo sensível ou lesão purpúrica. É mais provável que a biópsia de uma lesão vasculítica relativamente "fresca" ou nova mostre alterações histológicas representativas (DAOUD MS, et al., 1997).

A característica histopatológica é de uma vasculite leucocitoclástica de pequenos a médios vasos da derme profunda e hipoderme, associada ou não à necrose fibrinóide. Podendo haver deposição de imunoglobulinas M ou C3 nas paredes dos vasos. Tanto a CPAN quanto a PAN sistêmica, compartilham as mesmas características histológicas (MORGAN AJ e SCHWARTZ RA, 2010).

Neste relato, o anatomopatológico revelou infiltrado inflamatório agudo e crônico contendo células epiteliais multinucleadas atingindo o tecido subcutâneo, necrose fibrinóide na parede do vasocompatível com vasculite leucocitoclástica, além de áreas de necrose isquêmica e trombose. Ausência de deposição de imunoglobulinas M ou C3. A biópsia característica, os exames laboratoriais inespecíficos, a clínica limitada ao tecido cutâneo, apesar da evolução atípica para gangrena confirmaram o diagnóstico de CPAN.

Devido ao curso geralmente benigno da doença, a poliarterite nodosa cutânea não costuma requerer tratamento imunossupressor. Os casos mais leves, no qual predominam nódulos subcutâneos e livedo reticular podem ser tratados com anti-inflamatórios não esteroidais, salicilatos ou colchicina (SCHARTZ NE, et al., 2010). Corticoesteróides são administrados em casos mais severos quando há ulceração, sintomas extra-cutâneos, mialgia, parestesia, podendo ser necessário corticoterapia em forma de pulso intravenoso (NAKAMURA T, et al., 2009).

Após sistema de pulsoterapia, diminui-se progressivamente a dose do glicocorticoide. Conforme análise clínica, em casos graves, associar terapia poupadora de corticoide com azatioprina ou metotrexato (DAOUD MS, et al., 1997). Aos não respondedores de corticoide, indica-se imunossupressão com ciclofosfamida (MERLIN E, et al., 2015). Terapias alternativas com anti-TNF, como o Infliximab (CAMPANILHO-MARQUES R, et al., 2014), Etanercept (VALOR L, et al., 2014) e imunoglobulina intravenosa (LOBO I, et al., 2008) foram descritos em relatos de caso, para pacientes não respondedores à corticoide e/ou ciclofosfamida.

No caso clínico descrito, a apresentação inicial foi de rápida evolução para isquemia de membros inferiores, associada a mononeurite múltipla. Conforme a severidade da apresentação, iniciado pulsoterapia com metilprednisolona e manutenção de imunossupressão com de corticoide oral em doses imunossupressoras. Mesmo após a pulsoterapia, paciente evoluiu para gangrena de membros inferiores e infecção das feridas cutâneas e sepse.

A ciclofosfamida é contraindicada no contexto infeccioso (TELES KA, et al., 2017), inviabilizando a administração deste imunossupressor no caso acima. Realizada então plasmáfereze seguida de imunoglobulina. O uso de imunoglobulina na CPAN é descrito por Lobo e colaboradores, num caso de CPAN com mononeurite múltipla. No relato citado, a paciente não respondeu à corticoterapia associada a azatioprina, e desenvolveu metrorragia associada a ciclofosfamida. Apresentou controle clínico após administração de imunoglobulina 1 g/ kg/ mensal por 3 meses (LOBO I, et al., 2008).

Neste relato, houve estabilização clínica após plasmáfereze seguida de imunoglobulina, que são medidas seguras no contexto infeccioso e impediram a progressão do processo isquêmico. Porém ainda foi necessário amputação de membros inferiores a nível infra-patelar, devido a sequela tecidual pós-isquêmica.

Ainda que a biópsia fosse característica de CPAN, a evolução rápida, atípica e dramática para gangrena de ambos membros inferiores gerou dúvidas se havia outra patologia associada ainda não manifestada

laboratorialmente tal como Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAAF). Em investigação na internação e posterior à nível ambulatorial não houve critérios para o diagnóstico de SAAF. O duplex arterial e venoso de membros inferiores também não evidenciou processo trombótico, que pode ser tanto venoso quanto arterial na SAAF. Descartada SAAF, a gangrena foi considerada complicação da poliarterite nodosa cutânea.

Foram achados na literatura, dois casos com evolução rápida para gangrena, semelhante a este relato descritos na Itália e Coréia do Sul. Na Itália, Stussi G, et al. (2001) descreveram caso de CPAN com necrose digital, que respondeu a terapia com corticoesteróides, e bloqueador de canal de cálcio.

No caso descrito por Seung WC, et al. (2006), a apresentação inicial foi também agressiva com isquemia e posterior gangrena e necrose no quarto quirodátilo direito em uma mulher de 34 anos sem comorbidades. O caso foi manejado com corticoterapia imunossupressora, prednisona 60 mg/dia e infusão de vasodilatador, o alfaprostadil. Após dois meses, os nódulos subcutâneos e as úlceras desapareceram, mas houve evolução para gangrena do dedo, o qual fora amputado.

O caso descrito ocorreu há 1 ano e 6 meses. A paciente seguiu em uso de azatioprina 2mg/kg/peso durante 1 ano e nesse período não houve recidiva, tampouco complicações medicamentosas. Atualmente, sem terapia para controle da doença e sem manifestações clínicas. Seguirá em acompanhamento anual com médico reumatologista.

Apesar de considerada uma doença benigna, esse relato mostra uma apresentação rara e grave de CPAN, com rápida progressão para gangrena de membros inferiores. O diagnóstico demandou alta suspeição clínica, tanto pelo caráter raro da doença quanto pela manifestação clínica com gangrena de membros. Diante do quadro, é necessário manejo clínico agressivo, com corticoterapia e terapia imunossupressora.

Neste caso, fora necessário, além de terapia consolidada para doença como os corticoides, administrar terapia alternativa com imunoglobulina e plasmaférese, tratamentos adequados no contexto de sepse associada. O tratamento foi efetivo para controle clínico, entretanto fora inevitável amputação de membros inferiores. A CPAN, ainda costuma ter caráter recidivante, sendo necessário acompanhamento para manejo de recidivas. É imprescindível que médicos clínicos e reumatologistas tenham alta suspeição clínica pra essa doença, que pode se apresentar de maneira grave, acarretando danos aos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. BANSAL NK, HOUGHTON KM. Cutaneous polyarteritis nodosa in childhood: a case report and review of the literature. *Arthritis*, 2010; 2010: 687457.
2. BAUZÁ A, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol*, 2002; 146:694.
3. CAMPANILHO-MARQUES R, et al. Remission induced by Infliximab in a childhood polyarteritis nodosa refractory to conventional immunosuppression and rituximab. *Joint Bone Spine*, 2014; 81:277.
4. CRIADO PR, et al. Epidemiological, clinical and laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: Report of 22 cases and literature review. *Autoimmun Review*, 2016; 15: 558.
5. DAOUD MS, et al. Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. *Br J Dermatol*, 1997; 136 (3): 706-713.
6. DIAZ-PEREZ JL, et al. Cutaneous periarteritis nodosa: immunofluorescence studies. *Arch Dermatol*, 1980; 116: 56.
7. DURST R, et al. Parvovirus B19 infection associated with myelosuppression and cutaneous polyarteritis nodosa. *Rheumatology*, 2002; 41:1210.
8. FATHALLA BM, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa in children. *J Am Acad Dermatol*, 2005; 53:724.
9. GUPTA S. Cutaneous polyarteritis nodosa – A rare benign Vasculitis. *J Indian AcadClin Med*, 2006;7:159–60.
10. GUSHI A, et al. Three cases of polyarteritis nodosa cutanea and a review of the literature. *J Dermatol*, 2000; 27:778–781.
11. JENETTE JC. Overview of the 2012 revised International chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitis. *ClinExpNephrol*, 2013; 17: 630-636.
12. KATO A, et al. Clinical and laboratory markers associated with relapse in cutaneous polyarteritis nodosa. *JAMA Dermatol*, 2018; 154: 922.
13. KAWAKAMI T, et al. High titer of anti-phosphatidilserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheuma*, 2007; 57: 1507.
14. LINDBERG K. Einbeitrazurkenntnis der periarteritis nodosa. *Acta MedScand*, 1931; 76:183.

15. LOBO I, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa treated with intravenous immunoglobulins. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008; 22:80.
16. MAHR A, et al. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture – recapture. *Arthritis Rheuma*, 2004; 51 (1): 92.
17. MERLIN E, et al. Long-term outcome of children with pediatric-onset cutaneous and visceral polyarteritis nodosa. *Joint Bone Spine*, 2015; 82: 251.
18. MINKOWITZ G, et al. Benign cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Arch Dermatol*, 1991; 127: 1520.
19. MORGAN AJ, SCWARTZ RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol*, 2010; 49 (8): 750.
20. NAKAMUTA T, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res*, 2009; 301: 117.
21. PAGNOUX C, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheuma*, 2010; 62:616.
22. SCHARTZ NE, et al. Successful treatment in two cases of steroid-dependent cutaneous polyarteritis nodosa with low-dose methotrexate. *Dermatology*, 2001; 203:336.
23. SEUNG WC, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa presented with digital gangrene: a case report. *J Korean Med Sci*, 2006; 21 (2): 371-373.
24. STUSSI G, et al. Acral necrosis of the fingers as initial manifestation of cutaneous polyarteritis nodosa. *Angiology*, 2001; 52:63–67.
25. TELES KA, et al. Rotina de administração de ciclofosfamida em doenças autoimunes reumáticas: uma revisão. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2017; 57:596-604.
26. TSCHETTER AJ, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa presenting as a solitary blue toe. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71:95.
27. VALOR L, et al. Young male patient diagnosed with cutaneous polyarteritis nodosa successfully treated with etanercept. *Mod Rheumatol*, 2014; 24: 688.