

De la vasculite cutanée isolée aux atteintes systémiques: l'approche diagnostique d'un purpura chez l'adulte

Drs ALICE HORISBERGER^a, JACQUELINE GHOSN^a, JULIE DI LUCCA^b et DENIS COMTE^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 713-8

Le purpura peut être la manifestation d'un large spectre de pathologies. Les causes sont généralement séparées en deux groupes principaux: les thrombopénies et les vasculopathies, dont fait partie la vasculite cutanée. Elle doit être considérée comme un symptôme plutôt que comme une entité en soi. Certaines formes peuvent être limitées à la peau alors que d'autres s'inscrivent dans un tableau systémique, potentiellement de mauvais pronostic. Savoir clarifier le type et la sévérité des atteintes est important pour la prise en charge optimale du patient. Un diagnostic précis et précoce est essentiel afin d'éviter des complications sévères et potentiellement irréversibles. A travers cet article, nous proposons un algorithme de raisonnement pour porter le diagnostic étiologique d'un purpura et proposer une prise en charge adaptée.

From isolated cutaneous vasculitis to systemic disease: a diagnostic approach to purpura in the adult patient

Purpura can be a clinical manifestation of various diseases. The causes of purpura are divided into two main categories: thrombocytopenia and vasculopathies. Cutaneous vasculitis belongs to the latter group. Cutaneous vasculitis should be considered a symptom rather than a medical entity. Some forms of cutaneous vasculitis are limited to the skin and are known as isolated cutaneous vasculitis, while other forms may be part of a systemic disease with a more serious prognosis. It is essential to clarify the type and severity of the disease for optimal patient care. A delay in the identification and start of treatment can be the cause of serious and potentially irreversible complications. Through this article, we will propose a step-by-step approach from diagnosis to patient care.

INTRODUCTION

Le purpura résulte d'une extravasation de sang dans le derme qui se traduit par des lésions ne disparaissant pas à la pression. Sa forme palpable est le plus souvent secondaire à une inflammation des vaisseaux sous-jacents, c'est-à-dire à une vasculite cutanée des petits vaisseaux. De nombreux termes ont été utilisés pour décrire cette entité depuis les années 1950, chacun couvrant un spectre clinique différent (angéite cutanée leucocytoclasique, vasculite d'hypersensibilité, vasculite allergique, maladie sérique, vasculite cutanée isolée, etc.)

ce qui rend son approche complexe. En dépit de ces terminologies, il est important de considérer la vasculite cutanée comme un symptôme plutôt que comme une entité à part entière. Certaines formes peuvent être limitées à la peau alors que d'autres s'inscrivent dans un tableau systémique de mauvais pronostic. Afin de clarifier le type et la sévérité de l'atteinte, la prise en charge diagnostique d'un purpura repose sur trois questions essentielles: 1) s'agit-il bien d'une vasculite cutanée ou d'une autre cause de purpura; 2) existe-t-il une atteinte systémique concomitante; 3) y a-t-il un facteur déclencheur?^{1,2} Nous passerons en revue ces différents aspects et proposerons une approche diagnostique afin de clarifier la prise en charge d'un purpura.^{1,2}

DU PURPURA À LA VASCULITE CUTANÉE

Le purpura vasculaire se présente sous forme de macule qui s'infiltré pour donner une papule, érythémateuse ne disparaissant pas à la vitropression. L'atteinte prédomine dans les zones déclives ou marquées par des points d'appui, bien que n'importe quelle localisation puisse en être le siège.³ Les causes de purpura sont vastes et sont généralement séparées en deux groupes principaux: les thrombopénies/thrombopathies et les vasculopathies.⁴ La vasculite cutanée fait partie du second groupe, dans lequel se classent également les atteintes secondaires à un thrombus capillaire (par exemple dans le contexte d'une coagulation intravasculaire disséminée, de syndrome des anticorps antiphospholipides ou d'embolies de cristaux de cholestérol), celles secondaires à une fragilité vasculaire (vieillesse, corticothérapie, maladie du collagène, amyloïdose, scorbut, etc.) et celles secondaires à une hyperpression vasculaire (dermite ocre, purpura d'effort, capillarites purpuriques).

Bien que les formes vasculitiques de purpura soient classiquement décrites comme palpables, la valeur prédictive négative (VPN) de cette caractéristique reste toutefois limitée (VPN de 58% pour une vasculite à l'origine du purpura). Le purpura étant une atteinte dynamique, il est possible que la composante palpable ne survienne que dans un second temps. La valeur prédictive positive est par contre meilleure (VPN de 86%).⁵ Les patients présentant un purpura dans le cadre d'une vasculite cutanée rapportent souvent une sensation de brûlure, de prurit ou de douleur associée, mais certains sont totalement asymptomatiques. Les lésions cutanées peuvent évoluer de quelques pétéchies (figure 1A) jusqu'à de larges ecchymoses, voire même des bulles hémorragiques ou une nécrose cutanée. Après contrôle de l'inflammation vasculaire

^aService d'immunologie et allergie, Département de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de dermatologie et vénéréologie, CHUV, 1011 Lausanne
alice.horisberger@chuv.ch | jacqueline.ghosn@chuv.ch | julie.dilucca@chuv.ch
denis.comte@chuv.ch

FIG 1 Purpuras

Purpura palpable actif (A) et lésions pigmentées postinflammatoires (B).



(traitement ou retrait de l'agent causal), la guérison se fait généralement sur deux à trois semaines et les atteintes peuvent évoluer vers des lésions violacées puis hyperpigmentées postinflammatoires (figure 1B).

Sur le plan histopathologique, on retrouve habituellement une inflammation nécrosante des petits vaisseaux, un œdème de la paroi vasculaire, un infiltrat leucocytaire de la paroi vasculaire (principalement neutrophilique mais également éosinophilique, voire lymphocytaire) et des débris nucléaires de neutrophiles («leucocytoclasie»). Ces caractéristiques définissent la vasculite leucocytoclasique; il s'agit donc d'une description histologique, qui ne devrait pas être utilisée en pratique pour décrire un tableau clinique.

TABLEAUX CLINIQUES ASSOCIÉS AUX VASCULITES CUTANÉES

La vasculite cutanée peut être isolée ou peut s'inscrire dans le cadre d'une atteinte systémique.

L'atteinte cutanée isolée se présente le plus fréquemment par un tableau purpurique mais d'autres manifestations peuvent être observées. Une atteinte limitée aux vaisseaux superficiels peut se manifester uniquement par une urticaire, qui se différencie alors de l'urticaire banale par l'aspect fixe des lésions. A l'inverse, lorsque l'inflammation touche des vaisseaux plus en profondeur et de plus grande taille, les manifestations cliniques peuvent comprendre des nodules, des ulcérations ou un livedo. En cas d'inflammation vasculaire des vaisseaux de plusieurs tailles et de profondeur étendue, la présentation clinique peut comprendre plusieurs de ces lésions.⁶

Concernant les vasculites systémiques, la fréquence du purpura est variable. La dernière classification des vasculites établie par le *Chapel Hill Conference Consensus* (CHCC) en 2012 est basée sur l'évolution des connaissances en termes de physiopathologie et étiologie.^{7,8} La classification de CHCC comprend la catégorie des «vasculites avec atteinte mono-organique» qui fait référence à la vasculite cutanée isolée entre autres. Les vasculites multisystémiques sont classifiées

en fonction de la taille des vaisseaux atteints et correspondent à différentes maladies en fonction des atteintes d'organes et des marqueurs biologiques (présence d'ANCA principalement). Lorsqu'il existe un agent causal suspecté, la vasculite est nommée en fonction de son étiologie dans la catégorie «vasculite associée à une étiologie probable». Le **tableau 1** résume la classification des vasculites et la fréquence du purpura vasculitique associé.

Vasculites induites par médicament/drogue

Le purpura est la manifestation la plus fréquente de la vasculite induite par médicament. Il représente toutefois moins de 20% de toutes les réactions cutanées médicamenteuses. Bien que la vasculite induite par médicament soit fréquemment limitée à la peau, l'atteinte d'autres organes est également

TABLEAU 1 Classifications des vasculites selon Chapel Hill Conference Consensus 2012

*Le pourcentage précis n'est pas disponible dans la littérature à notre connaissance.

Catégories de vasculites	Diagnostics	Fréquence du purpura vasculitique par type de vasculite
Vasculites des gros vaisseaux	• Artérite de Takayasu • Artérite à cellule géante	Rare* ²³ Rare* ²³
Vasculites des moyens vaisseaux	• Périartérite noueuse • Maladie de Kawasaki	19% ²³ 0
Vasculites des petits vaisseaux	• Vasculites associées aux ANCA - Granulomatose avec polyangéite - Granulomatose éosinophilique avec polyangéite - Polyangéite microscopique	10-50% ¹⁶ 40-52% ¹⁶ 30-60% ¹⁶
	• Vasculites associées aux complexes immuns - Maladie à anticorps contre la membrane basale - Vasculite cryoglobulinémique - Vasculite à IgA (Henoch-Schonlein) - Vasculite urticarienne hypocomplémentémique	0 90-95% ¹⁸ 100% ²⁴ 35% ²⁵
Vasculites avec atteinte variable	• Maladie de Behçet • Syndrome de Cogan	Rare* Rare*
Vasculites avec atteinte mono-organique	• Vasculite cutanée isolée • Vasculite primaire du SNC • Aortite isolée • Autres	Très fréquent* 0 0
Vasculites associées aux maladies de système	• Vasculite lupique • Vasculite rhumatoïde • Vasculite sarcoïdique • Autres	*
Vasculites associées à une étiologie probable	• Vasculite médicamenteuse associée aux ANCA • Vasculite médicamenteuse à complexe immun • Vasculite cryoglobulinémique associée au VHC • Vasculite associée au VHB • Vasculite associée à la syphilis • Vasculite associée à un cancer • Autres	Probablement* similaire aux formes primaires

(Adapté de réf. 7, 9).

observée et peut mimer une vasculite systémique primaire.⁸ Dans la pratique quotidienne, il est souvent difficile d'incriminer un médicament avec certitude, en l'absence de marqueur permettant de différencier une vasculite primaire d'une forme secondaire. La présence d'une éosinophilie tissulaire et sanguine peut suggérer une cause médicamenteuse mais n'est pas spécifique. La cinétique entre l'introduction du médicament et l'apparition des symptômes est importante, toutefois le délai peut être variable.

Le **tableau 2** résume les agents thérapeutiques les plus fréquemment à l'origine de vasculites médicamenteuses, bien que tout médicament puisse potentiellement induire une vasculite. L'imputabilité du médicament étant souvent difficile à établir, le diagnostic se base sur la suspicion clinique du médecin. Les agents causaux les plus fréquemment à l'origine de vasculite médicamenteuse sont: les anti-TNF alpha, le propylthiouracil, la cocaïne/lévamisole, l'hydralazine, la minocycline, le rituximab, le montélukast et les statines.⁹ Les patients développant une vasculite secondaire aux anti-TNF alpha présentent un purpura dans 63% des cas et l'atteinte systémique est aussi fréquente (63%) se manifestant principalement par des atteintes rénales et neurologiques périphériques.¹⁰ Les vasculites induites par la cocaïne et/ou le lévamisole (anti-helminthe utilisé pour couper la cocaïne) ont tendance à mimer les vasculites associées aux ANCA et se présentent avec une atteinte ORL sévère, un purpura et au bilan immunologique, la présence simultanée d'anticorps anti-MPO et anti-PR3.¹¹

TABLEAU 2		Agents thérapeutiques associés à des vasculites
------------------	--	--------------------------------------------------------

* médicaments associés à des cas de vasculites à ANCA.²⁶

Les principaux médicaments à risque sont en gras.

TMP/SMX: triméthoprime/sulfaméthoxazole; TNF: tumor necrosis factor; G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN: interféron.

Antimicrobiens	Pénicillines, céphalosporines (cefotaxime), tétracycline (minocycline)*, azithromycine, TMP/SMX , fluoroquinolones, isoniazide, didanosine, zidovudine
Agents cardiovasculaires	Amiodarone, aténolol, captopril, diltiazem, furosémide, hydralazine* , hydrochlorothiazide*, méthylodopa, nifédipine, quinidine
Statines	Simvastatine*
Agents antileucotriènes	Zafirlukast, montelukast, pranlukast
Antithyroïdien	Propylthiouracyl* , carmibazole*, methamizole*
Antiépileptiques	Phénytoïne* , carbamazépine, acide valproïque
Psychotropes	Clozapine, thioridazine
Analgésiques	Acétaminophène, naproxène, ketoprofène, kétorolac, nabumétone, piroxicam, sulindac
Immunosuppresseurs et traitements monoclonaux	Azathioprine, méthotrexate, anti-TNFα* , rituximab
Inhibiteurs de tyrosine kinase	Erlotinib*, gefinitinib*
Divers	Allopurinol* , colchicine, sulfasalazine, G-CSF/GM-CSF, IFNα*/IFNβ
Drogue	Cocaïne/lévamisole* , héroïne, ecstasy

Vasculites secondaires à une infection

Les vasculites cutanées sont associées dans 22% des cas à une infection (virale, bactérienne, parasitaire ou fongique).⁶ La vasculite septique est un tableau clinique bruyant, secondaire à une bactériémie (méningocoque, pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, staphylocoque, streptocoque, rickettsie, etc.) aboutissant à des complexes immuns ainsi qu'à une activation de la crase. Ce tableau clinique sévère associant des symptômes/signes de sepsis sévère, un purpura ecchymotique et une coagulopathie est décrit sous le nom de purpura fulminans. L'atteinte cutanée présente souvent une extension rapide à caractère nécrotique. Ce diagnostic doit toujours être évoqué et activement recherché face à tout purpura avant toute autre investigation. Parmi les autres atteintes vasculitiques induites par des infections, citons la périartérite noueuse associée principalement à l'hépatite B, la vasculite cryoglobulinémique induite par l'hépatite C et le purpura en gants et chaussettes du parvovirus B19.^{12,13}

Vasculites paranéoplasiques

Les vasculites s'inscrivant dans un contexte tumoral couvrent 2-5% des cas de vasculites cutanées. L'association est plus fréquente avec les hémopathies malignes mais elle est aussi rapportée en association à des cancers solides.¹⁴ Le diagnostic est à évoquer en cas de symptôme extra-cutané suggestif et en cas de purpura chronique ou récidivant.

Vasculite à IgA (purpura de Henoch-Schönlein ou purpura rhumatoïde)

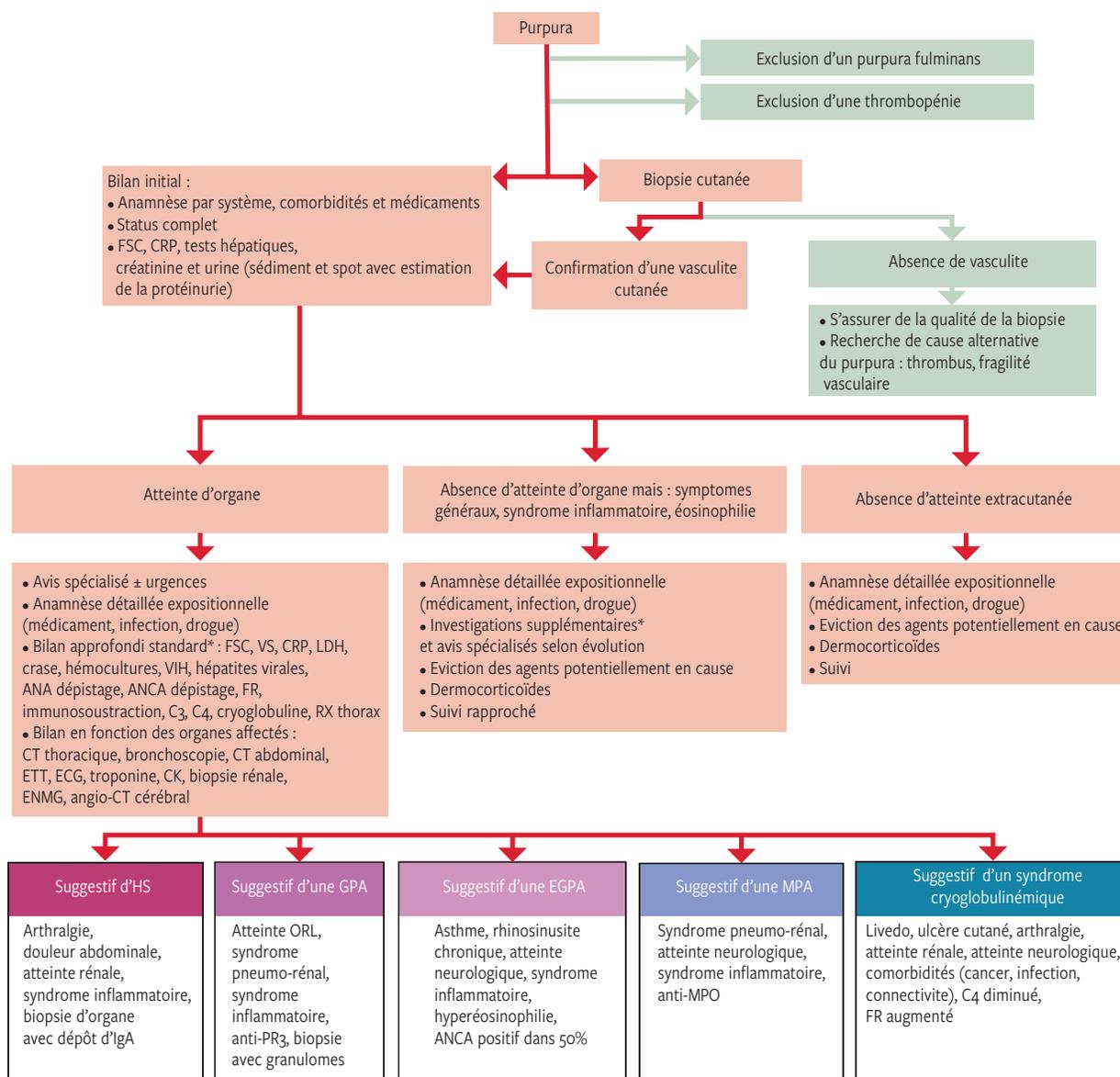
Le purpura de Henoch-Schönlein, actuellement appelé vasculite à IgA, est un tableau clinique caractérisé par des lésions cutanées purpuriques dans le cadre d'une vasculite leucocytoclasique. Des arthralgies, des douleurs abdominales et une atteinte rénale peuvent compléter le tableau clinique. Il s'agit de la vasculite la plus fréquente chez l'enfant alors que cette atteinte est plus rare chez l'adulte. Son diagnostic rapide est essentiel sachant que 38% des cas développent une atteinte rénale significative et 11% une atteinte rénale terminale.¹⁵ La présentation histologique classique est une vasculite leucocytoclasique avec des dépôts d'IgA à l'immunofluorescence. Toutefois chez l'adulte, la présence d'IgA ne semble pas être spécifique et peut s'observer dans d'autres conditions.

Vasculites associées aux ANCA (VAA)

Les VAA incluent la granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement maladie de Wegener), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPEA, anciennement maladie de Churg-Strauss) et la polyangéite microscopique.⁷ L'atteinte cutanée sous forme de purpura s'observe chez environ 50% des patients atteints de VAA.¹⁶ Sur le plan histologique, l'atteinte est décrite le plus souvent comme une vasculite leucocytoclasique. La présence de granulome peut s'observer lors de GPA ou de GPEA. Les VAA s'accompagnent généralement d'autres atteintes d'organes spécifiques, notamment rénale, pulmonaire, ORL et/ou neurologique périphérique. Plus rarement des atteintes ophtalmologiques, cardiaques ou neurologique centrale sont également décrites.

FIG 2 Algorithme diagnostique et prise en charge initiale d'un purpura avec suspicion de vasculite cutanée

FSC: formule sanguine complète; VS: vitesse de sédimentation; CRP: C-reactive protéine; ANA: anticorps antinucléaires; ANCA: anticorps anticytoplasme des neutrophiles; FR: facteur rhumatoïde; C3, C4: facteurs C3 et C4 du complément; ETT: échocardiographie transthoracique; ENMG: électroneuromyogramme; CK: créatinine kinase; HS: Henoch-Schönlein (vasculite à IgA); GPA: granulomatose avec polyangéite (Wegener); GEPA: granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss); MPA: polyangéite microscopique.



Vasculite cryoglobulinémique

La vasculite cryoglobulinémique fait référence à un syndrome systémique avec vasculite des petits et moyens vaisseaux secondaire à une cryoglobulinémie (complexes immuns contenant des cryoglobulines). La cryoglobuline se développe chez des patients atteints d'hémopathie (forme monoclonale, type I), lors d'une infection chronique, notamment l'hépatite C, ou lors de connectivite (forme mixte ou polyclonale, type II ou III).¹⁷ On parle de vasculite lorsque la cryoglobuline sérique s'associe à un tableau clinique compatible.¹⁸ Une atteinte cutanée, majoritairement purpurique, se développe chez presque tous les patients avec une vasculite cryoglobulinémique. L'atteinte cutanée est principalement due à une

obstruction vasculaire dans les formes monoclonales ou à des dépôts de complexes immuns dans les formes mixtes ou polyclonales. Face à un purpura, la suspicion de vasculite cryoglobulinémique doit être particulièrement élevée chez les patients connus pour une gammopathie monoclonale, une hépatite C ou une connectivite sous-jacente. Au niveau biologique, une augmentation significative du facteur rhumatoïde et l'abaissement du composant C4 du complément sont évocateurs.

Vasculites associées aux maladies de système

Les vasculites associées aux maladies de système se présentent généralement par un tableau clinique très hétérogène. En

présence d'un purpura, une thrombopénie doit être évoquée en premier lieu. En effet, le purpura thrombopénique idiopathique est fréquemment associé aux connectivites. Une atteinte vasculitique est rapportée chez certains patients souffrant de lupus érythémateux systémique, de syndrome de Sjögren ou de polyarthrite rhumatoïde.¹⁹ Le tableau systémique associé au purpura est extrêmement variable et peut toucher tous les organes. Le syndrome cryoglobulinémique doit également être évoqué chez ces patients.

Des cas de vasculites cutanées ont rarement été rapportés dans le cadre d'autres maladies de système, notamment la sarcoïdose²⁰ et les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin.²¹ Ces situations restent toutefois rares et doivent faire rechercher une origine médicamenteuse, notamment lors de traitement par anti-TNF alpha.

Autres vasculites associées à un purpura

Des lésions purpuriques ont rarement été rapportées chez des patients souffrant de vasculite des gros vaisseaux (artérite à cellules géantes ou artérite de Takayasu). Une telle atteinte doit faire évoquer un diagnostic alternatif. La périartérite noueuse, qui est classifiée comme une vasculite des vaisseaux de moyen calibre, se présente fréquemment par une atteinte cutanée, parfois même de façon isolée. Les manifestations cutanées sont en général des nodules, des ulcérations et un livedo, alors que 19% des patients présenteront un purpura.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Face à un purpura, la démarche diagnostique implique, en premier lieu, d'exclure une thrombopénie ainsi qu'un purpura fulminans. En l'absence d'argument pour ces deux cas de figure, une cause vasculitique sera recherchée cliniquement par la présence de lésions palpables et par une biopsie cutanée avec examen histologique et immunofluorescence directe, idéalement dans les 24 à 48 heures après l'apparition des lésions. La biopsie doit être suffisamment profonde (une biopsie en fuseau est préférable à une biopsie punch) pour évaluer l'atteinte des différents vaisseaux en fonction de leurs taille et profondeur. Elle permet de confirmer l'atteinte vasculitique et offre parfois des indices étiologiques (prédominance lymphocytaire, dépôt d'IgA, éosinophilie, etc). Toutefois, ces résultats sont peu spécifiques et doivent toujours être confrontés au tableau clinique. En l'absence de signe de vasculite à la biopsie, devant une suspicion clinique élevée, il est important de réévaluer les conditions dans lesquelles la biopsie a été réalisée (timing par rapport à l'apparition des lésions, localisation et profondeur de la biopsie).

Bien que le purpura vasculitique soit souvent isolé et non sévère, dans 50% des cas, la recherche d'atteinte extracutanée

est indispensable.²² Le bilan clinique initial comprend une anamnèse détaillée, la recherche de comorbidités (VIH ou hépatites virales, asthme non contrôlé, atteinte ORL sévère, connectivite, sarcoïdose ou néoplasie sous-jacente) et une anamnèse médicamenteuse et expositionnelle approfondie.

Sur la base du tableau clinique seul, il n'est pas possible d'exclure une forme sévère systémique. Une atteinte rénale est initialement silencieuse et nécessite un bilan sanguin et urinaire adéquat. C'est pourquoi, des examens de laboratoire de base doivent être effectués chez tous patients présentant un purpura, indépendamment de l'état général du patient. Des investigations supplémentaires sanguines et radiologiques seront effectuées en fonction du bilan initial. L'algorithme diagnostique est détaillé dans la **figure 2**.

PRISE EN CHARGE DE LA VASCULITE CUTANÉE

La prise en charge d'une vasculite cutanée dépend évidemment du diagnostic retenu et dépasse le but de cette revue. Nous mentionnerons seulement qu'une atteinte cutanée limitée sera traitée par le retrait ou le traitement de l'agent causal, ainsi que par l'application de dermocorticoïdes de classe forte et parfois très forte (III ou IV). Un traitement systémique est indiqué lors d'une atteinte cutanée sévère, étendue et persistante. D'autres traitements peuvent être proposés dans les formes chroniques tels que la colchicine ou la dapsonne. Les vasculites cutanées associées à une atteinte systémique feront l'objet d'une prise en charge en urgence avec un traitement systémique par corticostéroïdes et immunosuppresseurs. De ce point de vue, le traitement de la vasculite à IgA reste encore mal défini.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les vasculites cutanées peuvent être limitées à la peau ou être associées à des tableaux systémiques, parfois de mauvais pronostic
- La démarche diagnostique consiste à préciser la nature des lésions cutanées: vasculite ou autre origine de purpura (thrombopénie, purpura fulminans) puis de préciser s'il existe une atteinte systémique concomitante et rechercher un facteur déclenchant
- La prise en charge du purpura dépend du diagnostic étiologique. Le retrait ou le traitement d'un éventuel agent causal est indispensable. Une atteinte cutanée limitée est généralement traitée par l'application de dermocorticoïdes, alors qu'une atteinte systémique nécessite fréquemment le recours aux corticostéroïdes systémiques et aux immunosuppresseurs

1 Sunderkotter C, Bonsmann G, Sindrilaru A, Luger T. Management of leukocytoclastic vasculitis. *J Dermatolog Treat* 2005;16:193-206.
2 Micheletti RG, Werth VP. Small vessel vasculitis of the skin. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:21-32.
3 Loricera J, Blanco R, Hernandez JL, et

al. Cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infections. A study of 27 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2 Suppl. 89):S36-43.
4 Crickx B, Piette F, Roujeau JC, Bonnetblanc JM. Purpuras in adults. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129(10

Suppl.):S219-23.
5 Jung AJ, Schaeffer M, Mitcov M, et al. Clinicopathological study of purpura: Is a skin biopsy necessary for palpable purpura? *Ann Dermatol Venereol* 2016;143:347-53.
6 Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin*

Dermatol 2008;9:71-92.
7 * Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
8 Doyle MK, Cuellar ML. Drug-induced vasculitis. *Expert Opin Drug Saf*

2003;2:401-9.

9 Grau RG. Drug-induced vasculitis: new insights and a changing lineup of suspects. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:71.

10 Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, Warrington KJ. Vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2012;87:739-45.

11 * Subesinghe S, van Leuven S, Yalacki L, Sangle S, D'Cruz D. Cocaine and ANCA associated vasculitis-like syndromes – A case series. *Autoimmun Rev* 2018;17:73-7.

12 Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa : clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:313-22.

13 Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-5.

14 Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol* 2019, epub ahead of print.

15 Coppo R, Andrucci S, Amore A, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006;47:993-1003.

16 Marzano AV, Raimondo MG, Berti E, Meroni PL, Ingegnoli F. Cutaneous manifestations of ANCA-associated small vessels vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;53:428-38.

17 Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.

18 * Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinemias. *Lancet* 2012;379:348-60.

19 Makol A, Crowson CS, Wetter DA, et al. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:890-9.

20 Dalia T, Liu D, Fraga GR, Springer J. A Rare case of sarcoidosis presenting with cutaneous medium-vessel granulomatous vasculitis treated with rituximab. *J Clin Rheumatol* 2018, epub ahead of print.

21 Ko JS, Uberti G, Napekoski K, Patil DT, Billings SD. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease : a single institutional study of non-neoplastic biopsies over 13 years. *J Cutan Pathol* 2016;43:946-55.

22 Koutkia P, Mylonakis E, Rounds S, Erickson A. Leucocytoclastic vasculitis : an update for the clinician. *Scand J Rheumatol* 2001;30:315-22.

23 * Chasset F, Frances C. Cutaneous manifestations of medium- and large-ves-

sel vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;53:452-68.

24 ** Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, et al. Characteristics and management of IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) in adults: data from 260 patients included in a French Multicenter Retrospective Survey. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1862-70.

25 Jachiet M, Flageul B, Deroux A, et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis : data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:527-34.

26 Pendergraft WF, 3rd, Niles JL. Trojan horses : drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:42-9.