

Istopatologia cutanea in corso di patologie reumatologiche

Histopathology of the skin in rheumatic diseases

M.S. Chimenti¹, A. Di Stefani², P. Conigliaro¹, A. Saggini³, S. Urbani¹, A. Giunta⁴, M. Esposito⁴, L. Bianchi⁴, K. Peris², R. Perricone¹

¹Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", Roma, Italia; ²Istituto di Dermatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; ³Anatomia Patologica, Dipartimento di Biomedicina e prevenzione, Università di Roma "Tor Vergata", Roma; ⁴Dermatologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", Roma

SUMMARY

Rheumatological systemic autoimmune diseases, such as connective tissue diseases, rheumatoid arthritis or spondyloarthritis, are characterized by the presence of joint involvement associated with extra-articular manifestations. Among them, cutaneous diseases are often the most relevant and representative clinical manifestation, as in psoriatic arthritis, scleroderma or systemic lupus erythematosus. In this context, it is useful for rheumatologists to understand better skin diseases and their histopathological features. Evaluation of skin biopsy specimens can be helpful not only to confirm the diagnosis in both classic and clinically atypical variants, but also to improve further our knowledge of the pathogenetic mechanisms and the close link between skin and articular diseases. In this review, we discuss the clinical features, diagnostic evaluation and the histopathological features of skin manifestation of the most relevant rheumatological autoimmune diseases.

Reumatismo, 2018; 70 (3): 207-219

■ INTRODUZIONE

Le malattie reumatologiche a patogenesi autoimmune sono caratterizzate dalla presenza non solo di manifestazioni articolari ma di tipiche manifestazioni extra-articolari, come il coinvolgimento cutaneo che può rappresentare la prima manifestazione: la cute può avere il ruolo di *spia* per presenza di una malattia sistemica reumatologica. La valutazione istopatologica dei campioni di biopsia cutanea può essere utile per confermare il sospetto clinico delle lesioni ma anche per migliorare ulteriormente la nostra conoscenza della patogenesi delle malattie autoimmuni sistemiche. In questo review saranno descritte le caratteristiche cliniche e istopatologiche tipiche delle malattie reumatologiche a carattere autoimmune (Tabella I).

■ PSORIASI

La psoriasi è una patologia infiammatoria cronica cutanea, che interessa circa 1-3%

della popolazione caucasica, caratterizzata da un'eccessiva proliferazione e da una differenziazione anomala dei cheratinociti. L'artrite psoriasica è una patologia infiammatoria cronica delle articolazioni e delle strutture periarticolari che si associa tipicamente alla psoriasi.

Esistono diverse forme cliniche di psoriasi, tra cui la psoriasi cronica a placche (denominata anche psoriasi volgare), guttata, eritrodermica, e pustolosa. Le lesioni clinicamente tipiche consistono in chiazze e placche eritemato-squamose ricoperte da squame argentee (1).

La psoriasi è una patologia ad eziologia multifattoriale associata ad una combinazione di fattori genetici, ambientali ed immunologici, che coinvolge sia l'immunità innata che adattativa (2, 3). A livello della placca psoriasica i cheratinociti svolgono un ruolo chiave nel reclutamento e nell'attivazione dei linfociti T, i quali sono responsabili del mantenimento del processo infiammatorio. Le cellule dendritiche

Indirizzo per la corrispondenza:
Maria Sole Chimenti
Reumatologia, Allergologia
e Immunologia Clinica,
Dipartimento di Medicina dei Sistemi,
Università di Roma "Tor Vergata"
Via Montpellier, 1 - 00133 Roma
E-mail: maria.sole.chimenti@uniroma2.it

Tabella I - Principali manifestazioni cliniche cutanee e istologiche in corso di malattie reumatologiche.

Patologia reumatologica	Manifestazioni cliniche cutanee e istopatologiche	
Psoriasi	C: chiazze e placche eritemato-squamose ricoperte da squame argentee I: iperplasia epidermica, paracheratosi dello strato corneo, ipogranulosi, neutrofili intraepidermici nel contesto di foci paracheratosici, epidermide soprapapillare assottigliata, aumentato numero di figure mitotiche negli strati basale e soprabasali, vasi papillari ectasici e tortuosi	
LES	C: LES, DLE, SCLE, LE bolloso, chilblain lupus, lupus tumidus, panniculite lupica I: degenerazione vacuolare dello strato basale dell'epidermide con numero variabile di corpi di Civatte; infiltrato linfocitario dermico (superficiale nell'SLE, superficiale e profondo con accentuazione periannessiale nel DLE); depositi interstiziali di mucina nel derma; possibile infiltrato neutrofilico nel derma con leucocitoclasia nel SLE; ipercheratosi, atrofia dello strato spinoso, e plugging cheratosico dei follicoli nel DLE	
DM	C: lesioni eritemato-squamose con tropismo selettivo per le zone cutanee fotoesposte, poichiloderma, eritema e teleangectasie periungueali, papule di Gottron, rash eliotropo I: indistinguibile dal LES; degenerazione vacuolare dello strato basale dell'epidermide con numero variabile di corpi di Civatte; infiltrato linfocitario dermico superficiale; depositi interstiziali di mucina nel derma; possibile infiltrato neutrofilico nel derma con leucocitoclasia	
Sclerodermia	C: cute sclerotica e discromica in assenza di dolore (morfea o scleroderma sistemico) I: derma ispessito, fasci di collagene ingranditi e sclerotici, atrofia delle unità pilosebacee, infiltrato linfoplasmacitico dermico nelle lesioni iniziali	
Vasculiti ANCA-associate	MPA	C: porpora e petecchie, livido reticularis e eritema I: infiltrato perivascolare di linfociti e rari neutrofili, entrambi distribuiti a livello delle arterie di piccolo calibro e nel derma superficiale e profondo, e dalla presenza nel derma profondo di istiociti e linfociti
	GPA	C: porpora e petecchie I: vasculite leucocitoclasica e granulomi infiammatori necrotizzanti
	EGPA	C: porpora e noduli sottocutanei I: vasculite leucocitoclasica, granulomi extra-vasali, vasculite dei piccoli e medi vasi e infiltrati di eosinofili
Vasculite orticarioide	C: episodi ricorrenti di orticaria I: vasculite leucocitoclastica a livello di capillari e venule con un infiltrato prevalentemente linfocitico con eosinofili ed extravasale di globuli rossi	
Vasculite crioglobulinemica	C: porpora palpabile I: diatesi trombotica occlusiva con depositi di eosinofili all'interno del lume dei vasi e dell'intima, con o senza lesioni vasculitiche granulomatose	
Malattia di Behçet	C: aftosi orale e genitale, a livello cutaneo possono essere osservati: eritema nodoso e lesioni papulo-pustolose, lesioni emorragiche, eritemi infiltrati, sindrome di Sweet e ulcere cutanee I: vasculite leucocitoclastica e vasculite linfocitica con necrosi fibrinoide focale a livello del derma o dell'epidermide; lesioni mucocutanee: vasculite leucocitoclastica o vasculite neutrofila con infiltrato di neutrofili (dermatosi neutrofilica)	
Artrite reumatoide	C: vasculite reumatoide, noduli reumatoidi, granulomatosi cutanee e dermatosi neutrofiliche I: vasculite leucocitoclasica; reazione granulomatosa	
Malattia di Lyme	C: erythema migrans, acrodermatite chronica atrophicans I: infiltrato infiammatorio cronico superficiale e profondo nel derma con linfociti e plasmacellule; numerosi eosinofili in corrispondenza della puntura da zecca; atrofia dermica con perdita delle fibre elastiche nella acrodermatite chronica atrophicans	
Sarcoidosi	C: sarcoidosi papulare, placche, lupus pernio, eritema nodoso I: granulomi sarcoidei (istiociti epitelioidi e cellule giganti circondati da una sottile rima di linfociti e plasmacellule, granulomi nudi)	
Pioderma gangrenoso	C: ulcere necrotiche con margini caratteristici, eritematosi, irregolari e sottominati I: flogosi follicolare e perifollicolare con formazione di ascessi intradermici, ulcerazione, edema superficiale a livello del margine di avanzamento delle lesioni, infiltrato linfoplasmocitico a cuffia intorno ai vasi, occasionalmente vasculite leucocitoclasica	

C, manifestazioni cutanee; I, caratteristiche istopatologiche; LES, lupus eritematoso sistemico; DM, dermatomiosite; ANCA, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili; MPA, micropoliangiite; GPA, granulomatosi con poliangiite; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

mieloidi rilasciano interleuchina (IL)-12 e IL-23, le quali stimolano, nelle cellule T helper (Th) 1, Th17 e Th 22, la produzione di IL-17, interferone (IFN)- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α , e IL-22; tali citochine mediano gli effetti sui cheratinociti e contribuiscono ad amplificare e sostenere il processo infiammatorio psoriasico (2-4). Da un punto di vista istopatologico, la psoriasi è il prototipo del cosiddetto *pattern di reazione tissutale psoriasiforme*, definito morfologicamente come un'iperplasia epidermica con allungamento regolare della rete ridges (5). Altre caratteristiche specifiche sono le seguenti: paracheratosi dello strato corneo, ipogranulosi, neutrofili intraepidermici nel contesto di foci paracheratosici, piatti soprapapillari assottigliati, aumentato numero di figure mitotiche negli strati basale e soprabasali, vasi papillari ectasici e tortuosi (Figura 1).

La psoriasi è un processo dinamico, con un decorso naturale caratterizzato da differenti fasi cliniche (esordio precoce, stabilizzazione, risoluzione, riattivazione) e, conseguentemente, gli aspetti istopatologici riflettono morfologicamente questi cambiamenti (6, 7). Inoltre, le manifestazioni microscopiche possono essere influenzate da numerosi fattori: durata, dimensioni e localizzazione delle lesioni, variante clinica e trattamento (1, 6-8).

Nella fase iniziale, le lesioni psoriasiche presentano aspetti istologici non specifici quali la dilatazione e la congestione dei vasi sanguigni nel derma papillare e un lieve infiltrato infiammatorio linfocitario perivascolare (6-8). Questa fase è presto seguita dallo sviluppo di focali cumuli di paracheratosi con perdita dello strato granuloso sottostante e da esocitosi di neutrofili nell'epidermide. La progressione della cascata infiammatoria porta alla cosiddetta *lesione attiva* con acantosi epidermica, creste epidermiche regolarmente allungate e aumentato numero di mitosi negli strati basali e soprabasali.

I capillari del derma papillare mostrano maggiore lunghezza e tortuosità, determinando la cosiddetta papilla *sprizzante* (cioè la formazione di un essudato soprapapillare e paracheratosi) (6-8). I neutrofili migrano

nello strato malpighiano formando le pustole spongiformi di Kogoj e, nello strato corneo sovrastante, formando i microascessi di Munro; infine, la paracheratosi diventa confluyente. Le squame possono essere distaccate, unitamente alla sottile area epidermica soprapapillare, con un leggero grattamento, provocando sanguinamenti puntiformi dei sottili capillari papillari (il segno patognomonico di Auspitz). Ulteriori caratteristiche sono l'edema papillare e un infiltrato perivascolare moderatamente denso e prevalentemente linfocitario (5-8) (Figura 1).

Nella placca psoriasica stabile la rete ridges può presentare ispessimento alla base delle creste mentre la quantità di parache-

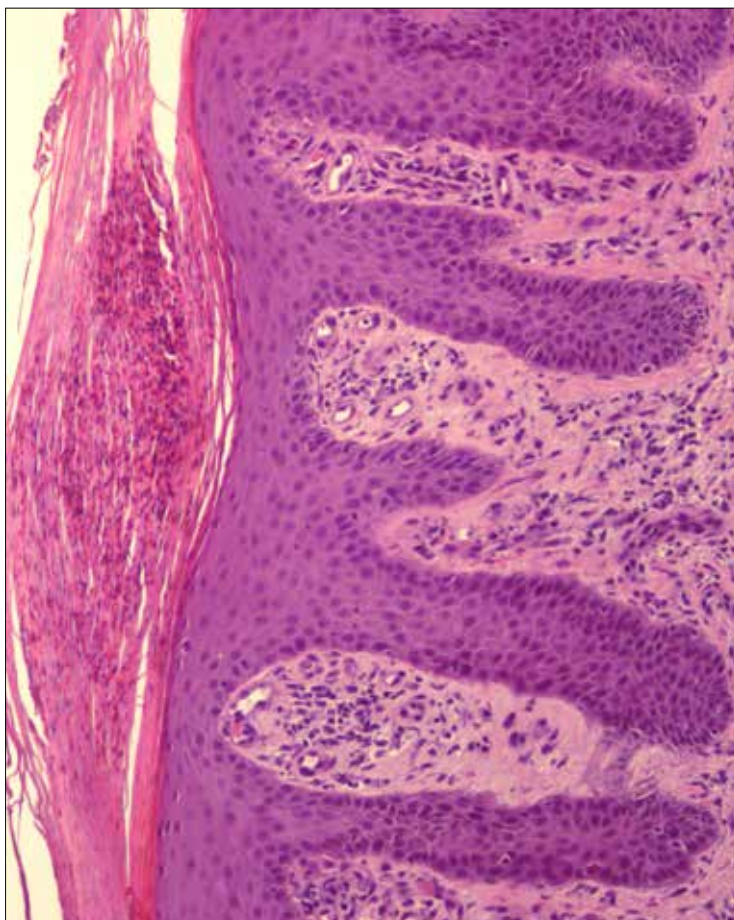


Figura 1 - Aspetti istopatologici della psoriasi. Presenza di iperplasia epidermica regolare con ipogranulosi, paracheratosi e neutrofili all'interno dello strato corneo. Nel derma sono visibili vasi sanguigni papillari tortuosi ed un infiltrato linfo-monocitario (Ematossilina ed eosina; ingrandimento originale: 200X).

ratosi diminuisce; come conseguenza dello sfregamento o del grattamento, si possono osservare modificazioni a tipo lichen simplex cronico. Il potenziale diagnostico delle lesioni nelle fasi tardive (placche in risoluzione o trattate) tende progressivamente a ridursi, a causa della presenza di ortocheratosi compatta, ipergranulosi focale e ispessimento dei piatti soprapapillari; sia l'iperplasia psoriasica che l'infiltrato infiammatorio, precedentemente floridi, diventano meno cospicui (6-8).

Come sopra menzionato, esistono varianti di psoriasi con peculiari caratteristiche cliniche ed istologiche. Nella psoriasi pustolosa c'è un notevole aumento del numero di neutrofili, con numerose pustole spongiformi intraepidermiche di Kogoj e microascessi di Munro nello strato superficiale paracheratosico. La psoriasi eritrodermica può presentare paracheratosi meno evidente, a causa della continua dispersione di squame e i vasi sanguigni superficiali tendono ad essere maggiormente dilatati (1, 7, 8).

Gli aspetti istologici delle lesioni psoriasiche vengono influenzati anche dalla localizzazione anatomica: il coinvolgimento della mucosa è caratterizzato da una modesta iperplasia epidermica e una minor presenza o assenza di squame. Analogamente, alle pieghe sottomammari e inguinali (psoriasi inversa) in genere non si osserva la componente squamosa mentre sulla cute acrale, le lesioni appaiono più spongiotiche e crostose (6-8). Infine, il coinvolgimento del cuoio capelluto spesso mostra la formazione di placche squamose infiltrate.

L'iperplasia epidermica riscontrabile nella psoriasi riflette la profonda alterazione nell'equilibrio tra proliferazione e differenziazione cheratinocitaria, come dimostrato da un'attività mitotica aumentata fino a 27 volte rispetto ai cheratinociti normali, e da un aumento di 7 volte del tempo di rinnovamento cellulare epidermico. Tali cambiamenti procedono parallelamente con le importanti variazioni nel profilo delle cheratine espresse dai cheratinociti epidermici, con aumentata espressione della cheratina 16, che indica l'iperproliferazione cheratinocitaria (9).

Studi immunostochimici hanno contribuito a fornire evidenze di come la placca psoriasica contenga un numero aumentato di cellule T che sono CD3+ CD2+ CD45RO+ CLA+, con un subset che esprime i marker di attivazione CD25, HLADR, e CD27, molte cellule T CD4+ che producono IFN-gamma, IL-17 e IL-22, alcune cellule T CD8+ e un numero elevato di cellule dendritiche dermiche infiammatorie BDCA-1 - CD11c+ (2, 3, 10).

In conclusione, la valutazione istopatologica di biopsie cutanee può essere utile non solo per confermare la diagnosi di psoriasi nelle varianti classiche e in quelle clinicamente atipiche, ma anche per migliorare ulteriormente la nostra conoscenza della patogenesi di tale malattia (1).

■ CONNETTIVITI

Le connettiviti sono un gruppo eterogeneo di malattie immuno-mediate contrassegnate da un coinvolgimento cutaneo variabile. Le manifestazioni cutanee sono infatti molteplici, con quadri clinici ed istopatologici che possono sovrapporsi e richiedere appropriate correlazioni clinico-patologiche (11).

Il *lupus eritematoso* (LE) è una malattia cronica autoimmunitaria ad eziologia sconosciuta che colpisce preferibilmente le giovani donne in età fertile (11, 12). Convenzionalmente, si riconoscono tre varianti cliniche: il lupus eritematoso sistemico (LES), il lupus discoide (LED) e il lupus cutaneo subacuto (SCLE) che è caratterizzato dall'associazione di lesioni cutanee specifiche con un coinvolgimento sistemico variabile e solitamente di lieve entità (11, 12). Inoltre, diverse altre varianti cliniche cutanee meno comuni sono state riconosciute come il lupus bolloso, il lupus pernioso, il lupus tumido, il lupus neonatale e la panniculite lupica (12). I quadri istopatologici possono sovrapporsi nelle diverse manifestazioni cliniche con una reazione lichenoidale (*i.e.*, dermatite dell'interfaccia) tipicamente presente nelle biopsie cutanee (12, 13).

Le lesioni cutanee sono caratterizzate da una prominente degenerazione vacuolare

dello strato basale dell'epidermide con solo rari corpi di Civatte; un infiltrato linfocitario di modesta entità può essere osservato nel derma superficiale, associato ad edema e piccoli stravasi emorragici (13, 14). Neutrofilii interstiziali e perivascolari possono essere presenti nel derma superficiale delle lesioni precoci; in questi casi è possibile identificare una leucocitoclasia senza una chiara vasculite dei piccoli vasi (13, 15). Il LED è contrassegnato dalla presenza di un infiltrato infiammatorio linfoistiocitario superficiale e profondo con un tipico pattern lichenoido (degenerazione prominente vacuolare dell'epidermide con rari corpi di Civatte) e tropismo degli annessi (11, 12). Ulteriori quadri istologici tipici del LED includono l'ipercheratosi con atrofia dello strato spinoso, e fittoni cornei dei follicoli

li piliferi. Una marcata ipercheratosi ed iperplasia dell'epidermide sono elementi distintivi delle lesioni ipertrofiche del LED (16). Gli aspetti istopatologici dell'SCLE comprendono alcune caratteristiche tipiche del LED ed altre del LES. Rispetto al LED, le lesioni convenzionali mostrano un minore infiltrato infiammatorio e modifiche epidermo/follicolari parallelamente ad un maggiore deposito di mucina ed edema del derma (11, 13) (Figura 2).

Il lupus bolloso non è comune ma è una manifestazione cutanea distintiva del LES con similitudini clinico-patologiche con la dermatite erpetiforme (*i.e.* vescicole subepidermiche con edema e infiltrato infiammatorio superficiale composto da neutrofilii e linfociti) (17).

Le modifiche istopatologiche nel lupus per-

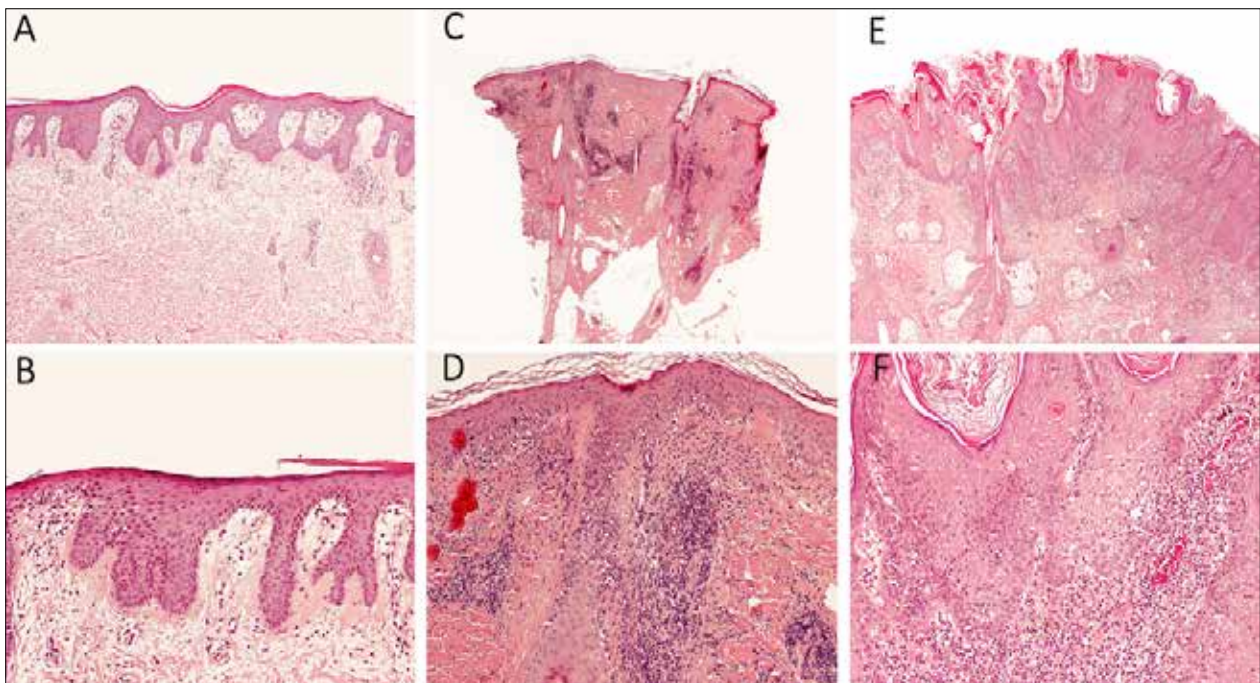


Figura 2 - Aspetti istopatologici delle manifestazioni cutanee in corso di Lupus eritematoso sistemico (SLE). A, B) lesione cutanea di SLE caratterizzata da degenerazione vacuolare dello strato basale dell'epidermide, sporadici corpi di Civatte, modesto infiltrato linfocitario nel derma superficiale, edema dermico ed occasionali stravasi emorragici (Ematossilina ed Eosina, ingrandimento originale: 40X e 100X). C, D) localizzazione di DLE (lupus discoide) a livello del cuoio capelluto con infiltrato infiammatorio linfoistiocitario superficiale e profondo in associazione a dermatite dell'interfaccia (degenerazione vacuolare dell'epidermide e rari corpi di Civatte) e tropismo marcato degli annessi (Ematossilina ed Eosina, ingrandimento originale: 20X e 100X). E, F) lesione cutanea di lupus cutaneo subacuto (SCLE) caratterizzata da infiltrato infiammatorio linfoistiocitario nel derma superficiale con disposizione lichenoido, degenerazione vacuolare dello strato basale epidermico con occasionali corpi di Civatte, ipercheratosi ed atrofia intermittente dello strato spinoso (Ematossilina ed Eosina, ingrandimento originale: 40X e 100X).

nio includono un infiltrato perivascolare, superficiale e profondo linfocitico con una sovrastante degenerazione vacuolare dello strato epidermico basale (18). Le lesioni del lupus tumido sono rappresentate da un abnorme deposito di mucina nel derma con un edema subepidermico, un infiltrato linfocitico perivascolare di variabile densità e solo rare, se presenti, modifiche dell'epidermide (19, 20). Le modifiche istologiche del lupus cutaneo neonatale ricordano quelle dell'SCLE (21). Una menzione speciale deve essere fatta sulla panniculite lupica (*i.e.* lupus profondo), una panniculite ricorrente, cronica che può precedere, accompagnare o seguire le altre manifestazioni cutanee o sistemiche del lupus. Il quadro istologico del lupus profondo include una panniculite lobulare caratterizzata da un infiltrato linfoplasmocitario, follicoli linfoidi occasionali, spesso associati a modifiche lievi dell'epidermide e del derma tipiche del lupus cutaneo (22).

Alcune colorazioni possono essere utili per mostrare l'ispessimento della membrana basale e depositi di mucina nel derma interstiziale presenti nella maggioranza delle biopsie cutanee lupiche indipendentemente dalla variante clinica (23). Raggruppamenti di cellule dendritiche plasmacitoidi CD123+ possono essere osservate mediante immunistochemica, sebbene la loro sensibilità e specificità siano variabili in relazione dalla presentazione clinica (24). Inoltre, l'immunofluorescenza diretta delle lesioni cutanee lupiche (lupus band test) può risultare positiva per la deposizione di IgG e IgM nella membrana basale in una percentuale variabile di casi dipendente dalla variante clinica, con la più alta percentuale di positività nelle lesioni in corso di LES (25).

Le manifestazioni cutanee in corso di *dermatomiosite* (DM) includono lesioni eritematose non specifiche, lesioni squamose con una predilezione per le zone foto-esposte, poichiloderma, eritema periungueale e teleangectasie, papule di Gottron e rash eliotropo (26). Istologicamente, le lesioni cutanee da DM esibiscono aspetti tipici del LES, come le modifiche vacuolari dello strato basale con rari cheratinociti apop-

totici, un lieve infiltrato cronico nel derma superficiale, edema e depositi di mucina interstiziali (14, 26). In molti casi le lesioni cutanee da DM e LES appaiono istologicamente indistinguibili (14, 26). Le papule di Gottron si caratterizzano per la presenza di ipercheratosi epidermica e acantosi, mentre la cute poichilodermica è caratterizzata dalla combinazione di dermatite d'interfaccia e la triade di atrofia epidermica, incontinenza del pigmento e dilatazione vasale superficiale (26, 27).

Il termine *sclerosi cutanea* (Sc) si riferisce ad un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate da abnorme deposizione di collagene sulla cute (28). Due maggiori sottotipi di Sc sono presenti, denominati Sc localizzata (*i.e.* morfea, LSc) e la Sc sistemica (SSc). Indipendentemente dalla variante clinica, le caratteristiche istopatologiche includono un marcato aumento di spessore del derma con grossi fasci di fibre collagene sclerotici, sostituzione del tessuto adiposo periannessiale ed estensione nel tessuto sottocutaneo (28, 29). Unità follicolari atrofiche sono di frequente riscontro, mentre le unità secretorie eccrine sembrano essere posizionate ad un livello più superficiale del normale nel derma in seguito alla deposizione di collagene sottostante e alla sclerosi del derma (29, 30). Modifiche dell'epidermide sono aspecifiche con prevalente atrofia dell'epidermide. Un infiltrato linfoplasmocitico a disposizione perivascolare può essere presente nel derma medio e profondo e nel tessuto sottocutaneo, soprattutto ai margini delle lesioni. Le lesioni precoci sembrano essere caratterizzate da un maggiore grado di infiammazione, mentre le lesioni tardive sembrano essere dominate dalla deposizione di collagene e dalla sclerosi del derma (28-30).

■ VASCULITI SISTEMICHE

Le vasculiti sistemiche sono un gruppo di malattie rare caratterizzate da infiammazione della parete arteriosa o venosa, con la conseguente stenosi o trombosi del vaso colpito. I sintomi clinici possono essere limitati alla cute o ad altri organi dando

diverse condizioni cliniche (31). Le vasculiti sono state recentemente ri-classificate. Particolare attenzione sarà posta sulle vasculiti con interessamento predominante dei vasi di piccolo calibro, come le vasculiti ANCA associate (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies vasculitis*, AAV) e le vasculiti da Immunocomplessi (ICV). Tra queste distinguiamo: poliangeioite con granulomatosi (GPA, Wegener), poliangeioite granulomatosa con eosinofilia (EGPA, Churg-Strauss) e poliangeioite microscopica (MPA). Tra le vasculiti da ICV sono incluse la vasculite da IgA (Henoch-Schönlein), l'orticaria vasculitica ipocomplementemica (UV), la vasculite crioglobulinemica (CV), e la malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (GBM) (32).

Vasculiti con interessamento di singolo organo, come ad esempio la vasculite leucocitoclastica cutanea e l'arterite cutanea che non saranno trattate nello specifico in quanto di pura pertinenza dermatologica.

Le manifestazioni tipiche cutanee sono petecchie, livido reticularis, porpora palpabile, noduli, orticaria, ulcere e infarto cutaneo. Le lesioni istopatologiche sono caratterizzate dalla necrosi fibrinoide, l'infiltrazione di neutrofili o linfociti e la deposizione di fattori del complemento e immunoglobuline. Nei paragrafi successivi saranno descritte le caratteristiche distintive delle forme cliniche a nostro avviso più rilevanti.

Le AAV sono un gruppo di vasculiti sistemiche associate alla positività di ANCA

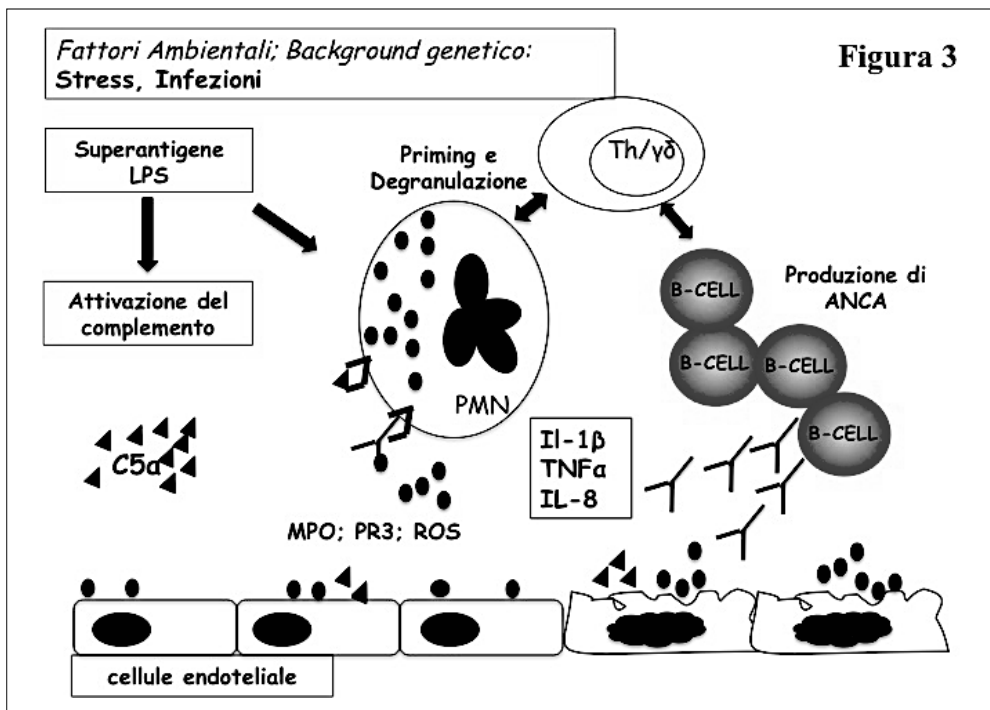


Figura 3 - Vasculiti ANCA-associate. Ipotesi patogenetica del ruolo degli ANCA nell'indurre il danno infiammatorio a livello vasale. I neutrofili, attivati dalle citochine pro-infiammatorie, esprimono sulla superficie cellulare antigeni come la mieloperossidasi e la proteinasi-3. Gli ANCA legano tali antigeni sulla superficie cellulare attivando i neutrofili stessi e determinando il rilascio, da parte dei neutrofili, di fattori come la properdina, il fattore B, proteasi, ROS e MPO causando un danno a livello dell'endotelio vasale e attivando il sistema complementare con produzione del fattore di chemiotassi C5a, amplificando così il richiamo e l'attivazione dei neutrofili stessi e causando un danno di necrosi a livello della parete vasale (B, Linfociti B; Th, T helper; IL-1β, interleuchina 1 beta; TNFα, tumor necrosis factor alpha; PMN, polimorfonucleati; MPO, mieloperossidasi; PR3, proteinasi 3; ROS, radicali liberi degli ossigeni).

specifici per la mieloperossidasi (MPO) o la proteinasi-3 (PR3) caratterizzate da infiammazione a livello dei piccoli vasi. Il meccanismo patogenetico è determinato da 3 processi: deposizione di immuno-complessi circolanti (IC), risposta umorale (presenza degli ANCA) e risposta T-linfocitaria con la formazione di granulomi (risposta cellulo-mediata) (33). Ciò determina l'attivazione delle cellule endoteliali con la conseguente ostruzione vasale e lesione ischemica del tessuto coinvolto, lesioni emorragiche, ispessimento della parete vasale e la formazione di aneurismi (Figura 3).

La MPA presenta nel 20-70% dei casi manifestazioni cutanee, caratterizzate istologicamente da infiltrato perivascolare di linfociti e rari neutrofili, entrambi distribuiti a livello delle arterie di piccolo calibro e nel derma medio e profondo, e dalla presenza nel derma medio di istiociti e linfociti (34). Riguardo alla GPA, non vi sono lesioni cutanee specifiche ma si possono osservare in ordine di frequenza: vasculite leucocitoclastica, lesioni infiammatorie granulomatose, ulcere aspecifiche, lesioni necrotiche del derma superficiale e dell'epidermide, eritema nodoso, granuloma anulare, lesioni infiammatorie croniche aspecifiche e lesioni infiammatorie acute senza vasculite (35).

L'EGPA è una patologia sistemica caratterizzata dalla presenza di lesioni infiammatorie granulomatose a livello dei vasi di piccolo e medio calibro con infiltrato eosinofilo che spesso coinvolge il tratto respiratorio con sintomatologia di asma e interessamento delle prime vie aeree. Le manifestazioni cutanee più frequenti sono i noduli sottocutanei e la porpora (a livello degli arti inferiori). Tali lesioni cliniche hanno le caratteristiche istopatologiche di vasculite leucocitoclastica. Tipicamente, si possono inoltre osservare: granulomi extravascolari e infiltrati eosinofili. I granulomi interstiziali e a livello dei vasi di piccolo e medio calibro sono composti da materiale necrotico eosinofilo circondato da cellule giganti e linfociti. Il processo vasculitico interessa soprattutto i vasi di piccolo e medio calibro ed è caratterizzato da necrosi fibrinoide della parete del vaso associato o

non a granuloma o infiltrati eosinofili (36). L'*orticaria vasculitica* (UV) è caratterizzata da lesioni orticarioidi: la biopsia cutanea mostra spesso un infiltrato prevalentemente linfocitico con eosinofili e stravasi di globuli rossi; solo occasionalmente è riscontrabile una vera e propria vasculite leucocitoclastica a livello di capillari e venule (37). Le peculiari caratteristiche delle lesioni associate ai dati di laboratorio, quali bassi livelli di C3, C4 e C1q, presenza di anticorpi anti-C1q, velocità di eritrosedimentazione elevata, possono suggerire una diagnosi di UV ma per la conferma è richiesta la biopsia.

Vasculite crioglobulinemica

Le crioglobuline (CG) sono un gruppo di proteine sieriche, prevalentemente costituite da immunoglobuline, caratterizzate dalla proprietà di precipitare o di gelificare reversibilmente a temperatura inferiore a 37°C (38). Il principale fattore patogenetico è la deposizione di IC circolanti (crioglobuline e complemento) (39). La crioglobulinemia mista essenziale (MC), tipicamente associata all'infezione da HCV (>90%) è una vasculite sistemica (con le caratteristiche di vasculite leucocitoclastica) che colpisce i vasi cutanei e di altri organi ed apparati. La manifestazione cutanea caratteristica è la porpora palpabile (40). A livello istologico si osserva la diatesi trombotica occlusiva con depositi di eosinofili all'interno del lume dei vasi e dell'intima, con o senza lesioni vasculitiche granulomatose (41).

Malattia di Behçet

La malattia di Behçet (BD) è una patologia infiammatoria sistemica a eziologia sconosciuta caratterizzata da periodi di ricacutizzazione e remissione clinica. Le lesioni muco-cutanee sono la caratteristica distintiva nel BD così come l'iperreattività cutanea. Lo skin pathergy test è da considerarsi molto sensibile e specifico (42). Oltre ad aftosi orale e genitale, a livello cutaneo possono essere osservati eritema nodoso (15-78%) e lesioni papulo-pustolose (28-96%). Raramente, possono essere riscontrate anche lesioni emorragiche, eritemi infiltrati, sindrome di Sweet e ulcere

extra-genitali (42). Nello stesso paziente, possono essere comunemente osservate combinazioni di diverse lesioni cutanee. Le caratteristiche istologiche includono: vasculite leucocitoclastica e vasculite linfocitica con necrosi fibrinoide focale a livello delle pareti vasali. Le lesioni mucocutanee hanno spesso caratteristiche di una vasculite leucocitoclastica o in molti casi, di una reazione cutanea neutrofila senza segni di vasculite (43, 44).

■ MANIFESTAZIONI CUTANEE IN CORSO DI ALTRE MALATTIE REUMATOLOGICHE

L'*artrite reumatoide* (AR) è una malattia sistemica infiammatoria cronica a carattere autoimmunitario che tipicamente colpisce le articolazioni diartroidali, ma possono essere presenti anche manifestazioni cliniche extra-articolari, tra queste le più frequenti sono quelle cutanee (45). Tra queste, possono verificarsi in corso di AR: vasculite reumatoide, noduli reumatoidi, granulomatosi cutanee e dermatosi neutrofiliche. La vasculite reumatoide ha sia le caratteristiche di venulite cutanea necrotizzante (vasculite leucocitoclastica) sia di poliarterite nodosa. La presenza di mononeurite multipla ed interessamento intestinale mostra esiti potenzialmente infausti mentre la presenza di manifestazioni cutanee senza altri coinvolgimenti extra-articolari può indicare una prognosi favorevole (45, 47).

I noduli reumatoidi sono caratterizzati da un pattern di reazione tissutale granulomatoso. Granulomi necrobionici ben formati compaiono nel derma, frequentemente con estensione profonda. Si riscontra una palizzata periferica di istiociti e un infiltrato misto di linfociti, plasmacellule, cellule giganti multinucleate e rari eosinofili (48). La *malattia di Lyme* è una patologia infettiva, causata dall'infezione di batterio spirilliforme, la *Borrelia burgdorferi*. La lesione precoce attorno alla puntura della zecca è un eritema cutaneo a espansione centrifuga (noto come eritema cronico migrante, o ECM). Le caratteristiche istopatologiche iniziali sono date dall'edema, la dilatazione vasale con stravasamento di eritrociti e infiltra-

to infiammatorio di neutrofili. L'infiltrato cronico è invece caratterizzato da linfociti, plasmacellule e rari eosinofili (49). Questi ultimi possono essere presenti nella sede della puntura della zecca. La colorazione di Warthin-Starry silver stain permette di evidenziare le spirochete nel derma papillare e nella giunzione dermo-epidermica. La diagnosi viene poi confermata con tecniche di immunofluorescenza indiretta o di immunoperossidasi (49).

La *sarcoidosi* è una malattia sistemica caratterizzata da granulomi non caseosi che può coinvolgere qualsiasi organo o tessuto. La sarcoidosi cutanea interessa il 20-35% dei pazienti con sarcoidosi sistemica ma può presentarsi anche come unica manifestazione clinica della malattia. Il riconoscimento dell'interessamento cutaneo è importante perché consente una diagnosi più immediata della patologia essendo la cute facilmente accessibile per una biopsia con successivo esame istologico. Le lesioni mostrano le più svariate morfologie, per questo la diagnosi differenziale può essere difficile e la patologia è anche nota come il *grande imitatore* (50). Le manifestazioni cutanee si dividono in specifiche (classici granulomi non caseosi) e aspecifiche (processo reattivo senza formazione di granulomi). Tra le prime, la più comune modalità di presentazione è la sarcoidosi papulare che interessa spesso il volto, ma può avere qualsiasi altra localizzazione. Le papule si associano alla forma acuta della malattia (51). Le placche, invece, tendono a localizzarsi su tronco, volto e superficie estensoria degli arti e si manifestano più spesso in corso di sarcoidosi cronica (52) ad interessamento extratoracico (53). Il lupus pernio, indurimento cronico e violaceo della cute, si localizza su guance e naso e da qui può estendersi, in alcuni casi, determinando un'infiltrazione granulomatosa della mucosa con rischio di ostruzione delle vie respiratorie superiori (54). Le lesioni possono anche insorgere su tessuto cicatriziale preesistente ed essere confuse con cheloidi (55). La più comune lesione non specifica è l'eritema nodoso che ha decorso benigno e in più dell'80% dei casi va incontro a risoluzione completa entro due anni (56).

Presentazioni meno frequenti della patologia comprendono forme verrucose (57), psoriasiformi, anulari, lichenoidi, sottocutanee, ittiosiformi (58), ulcerative (59), atrofiche, ipopigmentate, eritrodermiche (60), ungueali ed associate ad alopecia (61). La grande varietà clinica con cui la patologia si presenta riflette anche la varietà di caratteristiche istopatologiche che si possono riscontrare. I granulomi sono contraddistinti da un infiltrato di linfociti, cellule epiteliodi, cellule giganti, neutrofili e plasmacellule. In molti casi sono stati riscontrati corpi di Schaumann, fenomeni di necrosi e fibrosi. L'epidermide circostante può presentare atrofica, paracheratosica, acantotica e presentare teleangectasie (60). Il numero dei granulomi non è correlato alla minore o maggiore estensione della patologia (61). Inoltre, non esiste differenza nella profondità e nella densità cellulare dei granulomi tra pazienti con papule e quelli con placche. In entrambi i casi l'infiltrato è localizzato superficialmente ed ha densità cellulare moderata. I pazienti con noduli, al contrario, presentano granulomi profondi, mentre quelli con sarcoidosi cicatriziale sembrano avere granulomi profondi e riccamente infiltrati (62).

Il *pioderma gangrenoso* (PG) è una malattia cutanea immuno-mediata, caratterizzata dalla presenza di una o più ulcere necrotiche con caratteristici bordi eritematosi irregolari e sottominati (63, 64). Le ulcerazioni possono precedere il manifestarsi delle lesioni papulo-pustolose o nodulari (65). Le lesioni di PG solitamente si presentano nei siti di traumi precedenti (patergia) (64). Le varianti cliniche di PG includono le comuni ulcere, oltre che lesioni bollose, pustolose, vegetative, e rare lesioni superficiali granulomatose (66). Gli aspetti istopatologici del PG sono variabili e dipendono dalla durata della lesione e dalla localizzazione anatomica; pertanto, una diagnosi di PG non dovrebbe essere basata solo sugli aspetti istologici, ma richiede sempre una correlazione clinica e anamnestica (64, 66).

Una classificazione istologica del PG propone la suddivisione in quadri ulcerativi, pustolosi, bollosi e vegetativi (63, 64, 67). Tali varianti istologiche, comunque, pos-

sono essere interpretate come stadi diversi della stessa malattia, con una marcata sovrapposizione dei diversi sottotipi. Lesioni precoci di PG sono caratterizzate da un'inflammatione follicolare e perifollicolare con lo sviluppo di ascessi intradermici (65). La necrosi del derma superficiale e dell'epidermide che ne consegue determina la formazione di un'ulcera (65). Le ulcere di PG sono quasi indistinguibili dalle ulcere da altre cause, con un infiltrato infiammatorio misto e formazione di ascessi alla base delle lesioni (63, 65). Edema superficiale a livello del margine di accrescimento della lesione è di frequente riscontro, con un denso infiltrato perivascolare linfoplasmocitico, a volte con segni di evidente vasculite. Le lesioni pustolose di PG sono caratterizzate da edema subepidermico e un diffuso infiltrato di neutrofili che determina la formazione di pustole subcorneali (63, 64) mentre le lesioni bollose di PG mostrano un edema subepidermico severo che determina la formazione delle bolle con un infiltrato di neutrofili (67). Infine, la variante vegetativa è caratterizzata da iperplasia pseudoepiteliomatosa, ascessi dermici con formazione di comunicazioni fistolose, associati ad un infiltrato granulomatoso a palizzata (63, 64, 67).

■ CONCLUSIONI

Le malattie autoimmuni sistemiche di interesse reumatologico presentano nella maggior parte dei casi manifestazioni dermatologiche. Abbiamo descritto le principali manifestazioni dermatologiche e le relative caratteristiche istopatologiche con il fine di orientare lo specialista reumatologo nel percorso diagnostico. A questo proposito, il reumatologo deve affrontare, nella pratica clinica, la gestione e l'approccio terapeutico delle manifestazioni extra articolari tra cui le manifestazioni cutanee (68). È necessario quindi conoscere tali manifestazioni cutanee ed istopatologiche in corso di patologie reumatologiche non solo ai fini diagnostici e terapeutici ma anche per migliorare le conoscenze sui meccanismi patogenetici che legano cute e articolazioni (69, 70).

RIASSUNTO

Le malattie reumatologiche a patogenesi autoimmune sono contraddistinte dalla presenza di manifestazioni articolari e da caratteristiche manifestazioni extra-articolari, come il coinvolgimento cutaneo. Quest'ultimo può rappresentare, in molti casi, la prima manifestazione della malattia ossia la cute può avere il ruolo di *spia* per la presenza di una malattia sistemica reumatologica.

La valutazione istopatologica di una biopsia cutanea può essere utile per confermare il sospetto clinico delle lesioni ma anche per migliorare ulteriormente la nostra conoscenza relativa alla patogenesi delle malattie autoimmuni sistemiche. In questo manoscritto saranno descritte le caratteristiche cliniche e istopatologiche tipiche delle malattie reumatologiche a carattere autoimmune.

Parole chiave: Istopatologia; Lesioni cutanee; Cute; Malattie autoimmuni sistemiche.

Key words: *Histopathology; Cutaneous diseases; Autoimmune diseases; Skin.*

BIBLIOGRAFIA

- Chimenti S. Psoriasis. Florence: SEE Editrice; 2005.
- Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015; 33: 13-23.
- Carubbi F, Chimenti MS, Blasetti G, et al. Association of psoriasis and/or psoriatic arthritis with autoimmune diseases: the experience of two Italian integrated Dermatology/Rheumatology outpatient clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 2160-8.
- Novelli L, Chimenti MS, Chiricozzi A, Perricone R. The new era for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Perspectives and validated strategies. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 64-9.
- Ackerman AB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Philadelphia: Lea & Febiger; 1978.
- Ackermann AB, Ragaz A. The lives of the lesions chronology in dermatopathology. New York: Masson Publishing. 1984.
- Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2007; 25: 524-8.
- Cribier BJ. Psoriasis under the microscope. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20: 3-9.
- Chimenti MS, Triggianese P, Nuccetelli M, et al. Auto-reactions, autoimmunity and psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 1142-6.
- Chiricozzi A, Romanelli M, Panduri S, et al. Relevance of in vitro 3-D skin models in dissecting cytokine contribution to psoriasis pathogenesis. *Histol Histopathol.* 2017; 32: 893-98.
- Sepehr A, Wenson S, Tahan SR. Histopathologic manifestations of systemic diseases: the example of cutaneous lupus erythematosus. *J Cutan Pathol.* 2010; 37: 112-24.
- Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol.* 2001; 28: 1-23.
- Callen JP. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 129-31.
- Magro CM, Segal JP, Crowson AN, Chadwick P. The phenotypic profile of dermatomyositis and lupus erythematosus: a comparative analysis. *J Cutan Pathol.* 2010; 37: 659-71.
- Brinster NK, Nunley J, Pariser R, Horvath B. Nonbullous neutrophilic lupus erythematosus: a newly recognized variant of cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66: 92-7.
- Daldon PE, Macedo de Souza E, Cintra ML. Hypertrophic lupus erythematosus: a clinicopathological study of 14 cases. *J Cutan Pathol.* 2003; 30: 443-8.
- Shirahama S, Furukawa F, Yagi H, et al. Bullous systemic lupus erythematosus: detection of antibodies against noncollagenous domain of type VII collagen. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 844-8.
- Yang AY, Schwartz L, Divers AK, et al. Equestrian chilblain: another outdoor recreational hazard. *J Cutan Pathol.* 2013; 40: 485-90.
- Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T, et al. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: review of 80 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 901-8.
- Rémy-Leroux V, Léonard F, Lambert D, et al. Comparison of histopathologic-clinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus: Multicenter study of 46 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 217-23.
- Peñate Y, Guillermo N, Rodríguez J, et al. Histopathologic characteristics of neonatal cutaneous lupus erythematosus: description of five cases and literature review. *J Cutan Pathol.* 2009; 36: 660-7.
- Massone C, Kodama K, Salmhofer W, et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol.* 2005; 32: 396-404.
- Vincent JG, Chan MP. Specificity of dermal mucin in the diagnosis of lupus erythematosus: comparison with other dermatitides and normal skin. *J Cutan Pathol.* 2015; 42: 722-9.

24. Tomasini D, Mentzel T, Hantschke M, et al. Plasmacytoid dendritic cells: an overview of their presence and distribution in different inflammatory skin diseases, with special emphasis on Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin and cutaneous lupus erythematosus. *J Cutan Pathol.* 2010; 37: 1132-9.
25. Lehman JS, Camilleri MJ, Gibson LE. Direct Immunofluorescence findings in discoid lupus erythematosus and bullous pemphigoid. *Am J Dermatopathol.* 2017; 39: 65.
26. Smith ES, Hallman JR, DeLuca AM, et al. Dermatomyositis: a clinicopathological study of 40 patients. *Am J Dermatopathol.* 2009; 31: 61-7.
27. Mendese G, Mahalingam M. Histopathology of Gottron's papules--utility in diagnosing dermatomyositis. *J Cutan Pathol.* 2007; 34: 793-6.
28. Torres JE, Sánchez JL. Histopathologic differentiation between localized and systemic scleroderma. *Am J Dermatopathol.* 1998; 20: 242-5.
29. Sung JJ, Chen TS, Gilliam AC, et al. Clinicohistopathological correlations in juvenile localized scleroderma: studies on a subset of children with hypopigmented juvenile localized scleroderma due to loss of epidermal melanocytes. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 364-73.
30. Chimenti MS, Teoli M, Di Stefani D, et al. Resolution with rituximab of localized scleroderma occurring during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur J Dermatol.* 2013; 23: 273-4.
31. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 93-9.
32. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17: 603-6.
33. Chimenti MS, Ballanti E, Triggianese P, Pericone R. Vasculitides and the Complement System: a comprehensive review. *Clin Rev Immunol Allergol* 2015;4 9: 333-46.
34. Seishima M, Oyama Z, Oda M. Skin eruptions associated with microscopic polyangiitis. *Eur J Dermatol.* 2004; 14: 255-8.
35. Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS, et al. Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 161-72.
36. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol.* 2014; 5: 549.
37. Lee JS, Loh TH, Seow SC, Tan SH. Prolonged urticaria with purpura: the spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 994-1005.
38. Brouet JC, Clouvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med.* 1974; 57: 775-88.
39. Sansonno D, Tucci FA, Ghebrehiwet B, et al. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. *J Immunol.* 2009; 183: 6013-20.
40. Vitali C, Ferri C, Nasti P, et al. Hypercomplementaemia as a marker of the evolution from benign to malignant B-cell proliferation in patients with type II mixed cryoglobulinaemia. *Br J Rheumatol.* 1994; 33: 791-2.
41. Nash JW, Ross P Jr, Neil Crowson A, et al. The histopathologic spectrum of cryofibrinogenemia in four anatomic sites. Skin, lung, muscle, and kidney. *Am J Clin Pathol.* 2003; 119: 114-22.
42. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol.* 2016; 43: 620-32.
43. Chen KR, Kawahara Y, Miyakawa S, Nishikawa T. Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: a clinical and histopathologic study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36: 689-96.
44. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, et al. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17: 521-4.
45. Chen KR, Toyohara A, Suzuki A, Miyakawa S. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 905-13.
46. Conigliaro P, Chimenti MS, Triggianese P, et al. Autoantibodies in inflammatory arthritis. *Autoimmun Rev.* 2016; 15: 673-83.
47. Panush RS, Katz P, Longley S, et al. Rheumatoid vasculitis: diagnostic and therapeutic decisions. *Clin Rheumatol.* 1983; 2: 321-30.
48. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid nodules. *Dermatol Clin.* 2015; 33: 361-71.
49. Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16090.
50. Tchernev G. Cutaneous sarcoidosis: the 'great imitator'. *Am J Clin Dermatol.* 2006; 7: 375-82.
51. Mana J, Marcoval J, Graells J, et al. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 882-8.
52. Elgart ML. Cutaneous sarcoidosis: definitions and types of lesions. *Clin Dermatol.* 1986; 4: 35-45.

53. Mana J, Marcoval J, Graells J, et al. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 882-8.
54. Jorizzo JL, Koufman JA, Thompson JN, et al. Sarcoidosis of the upper respiratory tract in patients with nasal rim lesions: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22: 439-43.
55. Chudomirova K, Velichkova L, Anavi B, Arnaudova M. Recurrent sarcoidosis in skin scars accompanying systemic sarcoidosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17: 360-1.
56. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med.* 1983; 52: 525-33.
57. Wirth FA, Gould WM, Kauffman CL. Erythroderma in a patient with arthralgias, uveitis, and dyspnea. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 1411-14.
58. Mann RJ, Allen BR. Nail dystrophy due to sarcoidosis. *Br J Dermatol.* 1981; 105: 599-601.
59. Katta R, Nelson B, Chen D, Roenigk H. Sarcoidosis of the scalp: a case series and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 690-2.
60. Cardoso JC, Cravo M, Reis JP, Tellechea O. Cutaneous sarcoidosis: a histopathological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23: 678-82.
61. Mangas C, Fernández-Figueras M-T, Fite E, et al. Clinical spectrum and histological analysis of 32 cases of specific cutaneous sarcoidosis. *J Cutan Pathol.* 2006; 33: 772-7.
62. Cardoso JC, Cravo M, Reis JP, Tellechea O. Cutaneous sarcoidosis: a histopathological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23: 678-82.
63. Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 395-409.
64. Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 691-8.
65. Crowson AN, Mihm MC Jr, Magro C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol.* 2003; 30: 97-107.
66. Miller J, Yentzer BA, Clark A, et al. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 646-54.
67. Aktaş Karabay E, Aksu Cerman A, Kıvanc Altunay İ, Yalçın Ö. Bullous pyoderma gangrenosum with subungual involvement associated with ulcerative colitis. *Am J Dermatopathol.* 2017; 39: 476-8.
68. Chimenti MS, Talamonti M, Novelli L, et al. Long-term ustekinumab therapy of psoriasis in patients with coexisting rheumatoid arthritis and Sjögren syndrome. Report of two cases and review of literature. *J Dermatol Case Rep.* 2015; 30: 71-5.
69. Carlucci F, Chimenti MS, Priori R, et al. Skin Reaction associated with chrysotherapy: an unusual case. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: 136.
70. Chimenti MS, Triggianese P, Botti E, et al. S100A8/A9 in psoriatic plaques from patients with psoriatic arthritis. *J Int Med Res* 2016; 44: 33-7.