

# TERAPÊUTICA INTRAVENOSA COM METILPREDNISOLONA E CICLOFOSFAMIDA NA VASCULITE DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

## AVALIAÇÃO DE OITO PACIENTES

ANGELINA M.M. LINO\*, MARIA TERESA A. HIRATA\*\*, ALEX M. BAÊTA\*\*\*,  
ANA MARIA C. TSANACLIS\*\*\*\*, MILBERTO SCAFF \*\*\*\*\*; PAULO E. MARCHIORI\*\*\*\*\*

---

**RESUMO** - O comprometimento do sistema nervoso periférico é frequente nas vasculites sistêmicas e contribui decisivamente para o diagnóstico. Oito pacientes foram estudados: sete do sexo feminino e um do sexo masculino; cinco brancos, dois negros, um amarelo; média de idade de 55,9 anos; quatro com poliarterite nodosa, um com lúpus eritematoso sistêmico, um com artrite reumatóide, um com vasculite isolada do sistema nervoso periférico e um com vasculite livedóide. Todos foram submetidos a terapêutica intravenosa com pulsos mensais de metilprednisolona (1 g/dia/3dias) e ciclofosfamida (1 g/dia). Cinco pacientes melhoraram, dois permaneceram inalterados e um faleceu. A melhora neurológica objetiva ocorreu após o terceiro ou quarto pulso e nos pacientes com menor duração da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** vasculite do sistema nervoso periférico, vasculite sistêmica, terapêutica intravenosa imunossupressora, pulsoterapia.

### **Intravenous therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in vasculitis of peripheral nervous system: evaluation of eight patients**

**ABSTRACT** - The peripheral nervous system is frequently involved in systemic vasculitis and it may be helpful in the disease diagnosis. We report on eight patients: seven women and one man; five white, two black and one yellow; age mean 55.9 years; four had polyarteritis nodosa, one had systemic lupus erythematosus, one had isolated peripheral nerve vasculitis and one had livedoid vasculitis. All of them received endovenous therapy with "pulse" of methylprednisolone (1 g/day/3days) and cyclophosphamide (1 g/1day). Five patients improved, two remained unchanged and one died. The neurological improvement occurred after the third or fourth pulse and in the patients who have had a shorter time of disease.

**KEY WORDS:** vaculitis of peripheral nervous system, systemic vasculitis, intravenous immunosuppressor therapy, pulsetherapy.

---

Estudo realizado pelo Grupo de Nervos Periféricos da Disciplina de Neurologia Clínica e do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de São Paulo (USP): \*Médica Pós-Graduada do Departamento de Patologia FMUSP, Médica-Assistente da Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário da USP, Ex-Médica Preceptora do Serviço de Neurologia Clínica da Divisão de Clínica Neurológica (DCN) do Hospital das Clínicas (HC)/FMUSP; \*\*Doutora, Médica-Assistente do Serviço de Neurologia Clínica da DCN do HC/FMUSP; \*\*\*Médico Pós-Graduando do Departamento de Neurologia da FMUSP; \*\*\*\*Professora-Doutora, Laboratório de Neuropatologia Experimental do Departamento de Patologia da FMUSP; \*\*\*\*\*Professor Titular da Disciplina de Neurologia Clínica do Departamento de Neurologia da FMUSP; \*\*\*\*\*Livre Docente, Professor Associado da Disciplina de Neurologia Clínica da FMUSP. Aceite: 6-fevereiro-1998.

Dra. Angelina M.M. Lino - Laboratório de Neuropatologia Experimental, Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr Arnaldo 455 - 01246-000 São Paulo SP - Brasil.

O acometimento do sistema nervoso periférico é frequente nas vasculites sistêmicas<sup>1-5</sup> e pode contribuir para o diagnóstico desta entidade nosológica. A vasculite do sistema nervoso periférico decorre de diferentes mecanismos patogênicos. Entretanto, estas diferentes causas produzem número limitado de expressões clínicas e respostas histológicas à lesão. A manifestação clínica mais comum é a mononeurite múltipla. No entanto, a polineurite também ocorre, podendo representar a confluência de lesões isquêmicas neurais multifocais. A maior causa de lesão tecidual é a isquemia resultante da oclusão dos vasos inflamados<sup>6,7</sup>. O vaso epineural é o local mais comumente acometido no processo vasculítico do nervo periférico, havendo perda focal de fibras na distribuição vascular. Nas descrições clássicas, a degeneração das fibras é mais pronunciada nas regiões centrais dos fascículos, ocorrendo degeneração walleriana distalmente aos sítios isquêmicos<sup>2,8</sup>. A patogênese das vasculites inclui quatro mecanismos imunológicos distintos: inflamação mediada por imunocomplexos, inflamação mediada por anticorpos anti-neutrofílicos citoplasmáticos, inflamação mediada por células T associada ao antígeno maior de histocompatibilidade e efeitos diretos sobre as células endoteliais<sup>7,9,10</sup>.

Avanços no tratamento da vasculite sistêmica têm ocorrido sem o conhecimento dos fatores etiológicos<sup>10</sup>. A caracterização das vasculites por mecanismos patogênicos permitirá um tratamento mais específico, com maior eficácia e menor morbidade. Não há consenso quanto à terapêutica empregada<sup>5,11</sup>, sendo preconizado o uso de corticosteróides e agentes citotóxicos<sup>12</sup>. Relatamos oito pacientes tratados com terapêutica intravenosa mensal (“pulsos”), com metilprednisolona e ciclofosfamida.

## PACIENTES E MÉTODOS

*Pacientes.* Os critérios de inclusão dos pacientes neste estudo foram: 1) evidência histológica da lesão vascular na biópsia de nervo sural, conforme critérios definidos abaixo; 2) déficit neurológico progressivo apesar do uso de corticosteróides ou outro imunossupressor; 3) idade inferior ou igual a 65 anos; 4) ausência de processo infeccioso sistêmico.

*Protocolo.* Todos os pacientes foram submetidos a análise bioquímica sanguínea, hemograma, dosagem de fator anti-núcleo, fator reumatóide, velocidade de hemossedimentação, mucoproteína, proteína C reativa, eletroforese de proteína, imunoeletroforese, crioglobulinas, coagulograma, enzimas hepáticas, alfa fetoproteína, antígeno carcinoembrionário. Foram feitos exames imunológicos no soro para lues e para os vírus da hepatite B (VHB), hepatite C (VHC) e da imunodeficiência humana adquirida (HIV). Os exames radiológicos incluíram radiografia simples de tórax e tomografia computadorizada (TC) de crânio, tórax e abdome. O líquido cefalorraqueano (LCR) foi analisado para celularidade, proteína, eletroforese de proteínas e reações imunológicas para esquistosomose, lues, cisticercose e HIV.

*Método eletrofisiológico.* Os estudos eletroneuromiográficos foram realizados com o Eletromiógrafo Digital PL 1002, segundo métodos previamente descritos<sup>13</sup>.

*Método anátomo-patológico.* A biópsia de nervo sural consistiu de secção completa de três centímetros do nervo; este foi dividido em três fragmentos: 1) um conservado em formaldeído 10%, destinado à microscopia de luz e seus cortes corados pelo método de Ziehl-Neelsen (ZN) e hematoxilina-eosina (HE); 2) outro fixado em glutaraldeído 2,5% para cortes semi-finos e microdissecção de fibra única; e 3) um outro armazenado a -70°C. A coloração pela HE foi examinada para evidenciar vasculite ou vasculopatia. Vasculite foi definida pelos achados de necrose fibrinóide ou fibrose associados a processo inflamatório peri-vascular ou intra-mural e vasculopatia pela presença de infiltrado inflamatório peri-vascular ou oclusão da luz do vaso<sup>2,3,9,11</sup>. A coloração pelo ZN foi feita para pesquisa de bacilos álcool-acido resistentes. Os cortes semi-finos foram analisados quanto à presença de sinais de lesão isquêmica do nervo<sup>8</sup> (degeneração fascicular central ou acentuada diferença no grau de perda de fibras nervosas entre os fascículos). A microdissecção de fibra única e os cortes semi-finos foram estudados semi-quantitativamente para a presença de lesão axonal, desmielinização e remielinização.

*Terapêutica.* Os pulsos mensais foram iniciados após a confirmação histológica de lesão vascular na biópsia de nervo. A terapêutica intravenosa estabelecia 6 administrações consecutivas a intervalos de 30 dias. Posteriormente, a intervalos de 60 dias, até o máximo de 12 aplicações. Empregou-se metilprednisolona 1 g/dia, por três dias consecutivos e ciclofosfamida 1g, no terceiro dia. Após o sexto pulso, iniciou-se prednisona (5 mg/

Tabela 1. Identificação dos pacientes e manifestações clínicas.

Paciente	Nome	RGHC	Cor	Sexo	Idade (anos)	Manifestações clínicas
1	LSF	2.819.069-D	B	F	65	febre, HAS, anemia
2	MAP	2.855.228-E	B	F	45	HAS, TVP, fibrose pulmonar
3	AJM	2.883.322-J	B	F	56	HAS, AVC, fenômeno de Raynaud
4	MCP	2.869.582-J	P	F	63	HAS
5	MSS	4.056.140-B	B	F	58	ausentes
6	MEGP	2.902.230-D	P	F	50	emagrecimento, HAS
7	SP	2.079.253-D	B	M	49	úlceras cutâneas, AVC
8	TH	2.552.009-A	A	F	61	livedo reticular, úlceras cutâneas, HAS, anemia

RGHC, registro geral hospitalar; B, branca; P, preta; A, amarela; F, feminino; M, masculino; HAS, hipertensão arterial sistêmica; TVP, trombose venosa profunda; AVC, acidente vascular cerebral.

dia) como terapêutica de manutenção. Todas as aplicações foram precedidas por dosagem sérica de sódio, potássio, uréia e creatinina, hemograma, urina I e radiografia de tórax. Os critérios para a suspensão da terapêutica foram: 1) ausência de melhora neurológica após o sexto pulso; 2) exame neurológico normal ou pequenos sinais de neuropatia; e 3) presença de processo infeccioso grave.

*Seguimento.* O exame neurológico foi repetido antes de cada pulso e quantificado através dos graus de incapacidade<sup>14</sup>. A doença sistêmica foi monitorizada pelas manifestações clínicas e por exames séricos de atividade inflamatória.

## RESULTADOS

### *Avaliação clínico-laboratorial*

Os oito pacientes foram internados na DCN do HC/FMUSP: sete eram do sexo feminino e um do sexo masculino; cinco eram brancos, dois negros e um amarelo; a média de idade foi 55,9 anos, variando de 45 a 65 anos. Clinicamente, a hipertensão arterial ocorreu em seis pacientes, anemia em dois, acidente vascular cerebral em dois, alterações cutâneas em 3, trombose venosa profunda em um, febre em um e emagrecimento em um (Tabela 1). Todos os pacientes iniciaram as manifestações neurológicas com parestesias; em quatro, dores ocorreram associadamente. A quantificação da força muscular<sup>15</sup> evidenciou assimetria do exame neurológico em quatro pacientes (Tabela 2).

Segundo critérios clínico e laboratoriais, quatro pacientes apresentavam poliarterite nodosa (PAN)<sup>16</sup>, um lupus eritematoso sistêmico<sup>17</sup>, um artrite reumatóide<sup>12</sup>, um vasculite isolada do sistema nervoso periférico<sup>18</sup> e um vasculite livedóide<sup>19-21</sup>. A velocidade de hemossedimentação estava aumentada em todos os pacientes e a mucoproteína, em cinco. Os exames imunológicos no soro para lues, VHC e HIV foram negativos e apenas um paciente apresentou positividade para anticorpo contra o antígeno de superfície do VHB (IgG). Os demais exames séricos do protocolo foram normais. O exame do LCR foi normal em todos os pacientes. Nos Pacientes 3 e 7, a TC de crânio mostrou área isquêmica encefálica; nos demais pacientes, a investigação radiológica do protocolo foi normal.

### *Exame eletroneuromiográfico e biópsia de nervo sural*

O estudo eletrofisiológico (Tabela 3) mostrou mononeuropatia múltipla em quatro pacientes e polineuropatia nos restantes. Os nervos examinados mostraram diminuição na amplitude do potencial de ação com dispersão temporal em todos os pacientes. A lesão predominante foi axonal em três, mista em quatro e desmielinizante em um.

Tabela 2. Manifestações neurológicas.

Paciente	Primeiros sintomas	Grau de força muscular	Reflexos profundos	Sensibilidade superficial	Sensibilidade vibratória
1	parestias no pé direito e dores nos mmii	IV distal mse III dorsiflexão do pé direito	aquileus aus patelares hipo	hipoestesia em bota e luva bilateral	diminuída nos mmii
2	dores e parestias nos pés	III distal mmii	aquileus aus patelares hipo	hipoestesia em bota bilateral	diminuída nos mmii
3	parestias nos mmii	IV distal mmii	aquileus aus	hipoestesia em bota bilateral	diminuída nos mmii
4	dores e parestias nos mmii	III distal mmii IV proximal mmss	aquileus hipo	hipoestesia em bota e luva bilateral	diminuída nos mmii
5	parestias nos mmii e queda do pé esquerdo	0 dorsiflexão do pé esquerdo III distal mid	aquileus aus patelares hipo	hipoestesia em bota bilateral	normal
6	dores e parestias nos pés	II distal mie	aquileus aus	hipoestesia em bota bilateral	ausente nos mmii
7	parestias no pé direito	III proximal e distal mmii	aquileus aus patelares hipo	hipoestesia em bota e luva bilateral	ausente nos mmii
8	parestias nos mmii	II distal mid IV distal mie	aquileus aus	hipoestesia em bota bilateral	diminuída nos mmii

mmii, membros inferiores; mid, membro inferior direito; mie, membro inferior esquerdo; aus, ausentes; hipo, hipoativos.

Tabela 3. Avaliação eletrofisiológica.

Paciente	Resultado	Predomínio de lesão	Velocidade de condução em nervos surais (m/s)
1	mononeuropatia múltipla, sensitivo-motora, acometendo os quatro membros	axonal	indeterminável
2	polineuropatia sensitivo-motora, acometendo membros inferiores	axonal	indeterminável
3	polineuropatia sensitivo-motora, acometendo membros inferiores	mista	indeterminável
4	polineuropatia sensitivo-motora, acometendo os quatro membros	desmielinizante	direito 37,1 esquerdo 38,2
5	mononeuropatia múltipla, sensitivo-motora, acometendo os quatro membros	mista	direito 26,0 esquerdo 27,5
6	mononeuropatia múltipla, sensitivo-motora, acometendo membros inferiores	mista	indeterminável
7	polineuropatia sensitivo-motora, acometendo os quatro membros	mista	indeterminável
8	mononeuropatia múltipla, sensitivo-motora, predomínio sensitivo, acometendo membros inferiores	axonal	direito 36,0 esquerdo 38,5

Velocidade média normal de condução sensitiva de nervo sural padronizada pelo Serviço de Neurofisiologia do HCFMUSP = 47 m/s (temperatura ambiente 26°C).

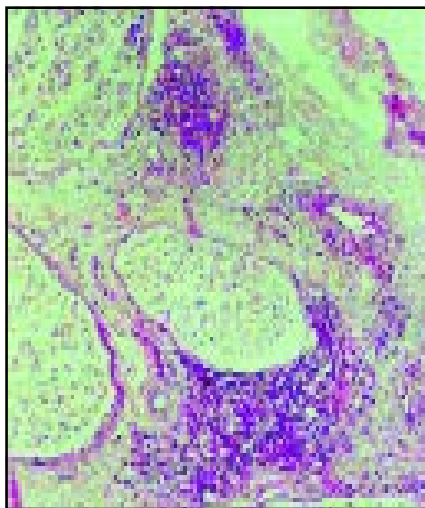


Fig 1. Infiltrado inflamatório linfomononuclear perivascular. Paciente 5. Hematoxilina-eosina; aumento X4.



Fig 2. Foco de necrose fibrinóide na parede do vaso do epineuro. Paciente 1. Hematoxilina-eosina; aumento X10.

Na biópsia de nervo sural, o infiltrado inflamatório linfomononuclear intra-mural ou peri-vascular estava presente em todos os casos (Fig 1), necrose fibrinóide em 3 (Fig 2), oclusão vascular em sete e trombose em um. A perda focal de fibras nervosas (Fig 3), denotando assimetria de acometimento fascicular, ocorreu em três. As análises semi-quantitativas dos cortes semi-finos e da microdissecção de fibra única foram concordantes e mostraram predomínio de lesão axonal e graus variados de desmielinização segmentar e remielinização (Tabela 4).

#### *Terapêutica intravenosa e seguimento*

A evolução neurológica de cada paciente é mostrada na Tabela 5. A incapacidade motora melhorou em cinco pacientes, permaneceu inalterada em dois e um paciente faleceu. As queixas de dores e parestesias diminuíram após o primeiro pulso. A melhora motora objetiva iniciou-se após o terceiro ou quarto pulso. A recuperação foi mais significativa nos Pacientes 1, 2, e 4, os quais apresentavam menor intervalo de tempo entre o início dos sintomas neurológicos e a instituição da terapêutica; os Pacientes 5 e 8 permaneceram estáveis e este intervalo foi de 3 e 4 anos, respectivamente.

O tempo médio de seguimento foi 28,3 meses. Exceto o Paciente 6 que cursou com artrite do cotovelo durante o primeiro pulso, os demais não apresentaram novas manifestações neurológicas ou clínicas de vasculite sistêmica. O Paciente 7 tinha diagnóstico de PAN desde 1989 e estava em uso de prednisona sem melhora neurológica e com controle parcial das úlceras cutâneas dos membros

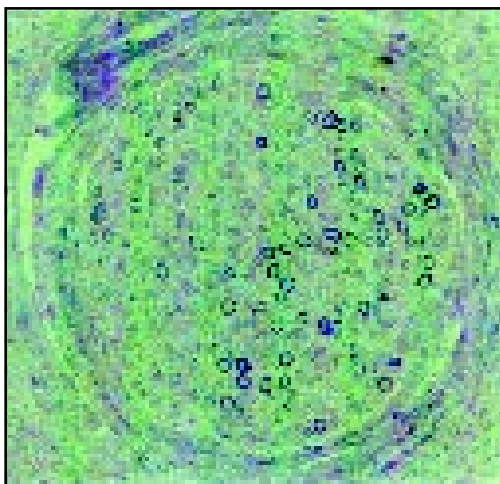


Fig 3. Perda focal de fibras nervosas. Paciente 1. Corte semi-fino; azul de toluidina; aumento X10.

Tabela 4. Exame histopatológico da biópsia de nervo sural.

Pac.	Diagn. final	CE prévio	Necrose fibrinóide	Infiltrado inflam.	Oclusão vascular	Perda focal de fibras	Lesão axonal	Desmielinização segmentar	Remielinização
1	PAN	n	p	p	p	a	+++	+	+
2	LES	s	a	p	p	a	+++	+	+
3	PAN	n	a	p	p	a	++	+	-
4	PAN	n	p	p	a	p	++	++	+
5	VISNP	s	a	p	p	a	++	+	+
6	AR	n	p	p	p	p	+++	++	-
7	PAN	s	a	p	p	a	+++	+	++
8	VL	s	a	p	p	p	+++	+	+

Pac, paciente; Diagn, diagnóstico; CE, corticosteróide; PAN, poliarterite nodosa; LES, lupus eritematoso sistêmico; VISNP, vasculite isolada de sistema nervoso periférico; AR, artrite reumatóide; VL, vasculite livedóide; n, não; s, sim; p, presente; a, ausente; +, positivo; -, negativo.

Tabela 5. Tempo de seguimento, frequência de pulsos e evolução neurológica.

Paciente	Tempo de seguimento após o início da terapêutica (meses)	Número de pulsos	Tempo de doença no início da terapêutica (meses)	Grau de incapacidade inicial	Grau de incapacidade final
1	17	8	2	4	1
2	25	12	10	3	0
3	35	7	24	1	0
4	37	6	2	4	0
5	42	6	36	3	3
6	34	12	4	3	0
7	3	3	60	4	6
8	8	6	48	2	2

Grau de incapacidade: 0, força muscular normal; 1, pequenos sinais e sintomas de neuropatia; 2, capaz de andar cinco metros sem apoio, incapaz de realizar trabalhos manuais; 3, capaz de andar cinco metros com apoio; 4, restrito ao leito; 5, assistência ventilatória por pelo menos 12 horas; 6, óbito (Hughes et al.<sup>14</sup>).

inferiores. Na sua última internação, em 1994, apesar do terceiro pulso endovenoso, cursou com necrose distal dos 4 membros. Foram realizadas duas sessões de plasmáfereze (60 ml/Kg, com reposição de albumina 4%), evoluindo com distensão abdominal e choque hipovolêmico, falecendo. A necrópsia revelou vasculite no tecido cutâneo dos quatro membros, pulmões e paredes gástrica e intestinal.

Os efeitos colaterais restringiram-se a distúrbios gástricos (náuseas e vômitos) em dois pacientes, com a administração da ciclofosfamida. Em três ocasiões, as aplicações foram postergadas em virtude de processo infeccioso (dois pacientes com infecção do trato urinário e um com abscesso em região glútea). Durante e após o emprego dos pulsos mensais não foram observados diabetes mellitus, efeito cushingóide nem processo infeccioso disseminado.

## DISCUSSÃO

O sistema nervoso periférico é frequentemente acometido nas vasculites sistêmicas<sup>2,4</sup>, na PAN chegando a 50%<sup>4,22</sup>. Em metade de nossos pacientes este foi o diagnóstico final. Convém notar que, em sete pacientes, as manifestações neurológicas periféricas inauguraram a doença. É citado que a mononeuropatia múltipla confluyente ocorre em 50% dos casos<sup>4</sup>; metade de nossos pacientes apresentava exame neurológico assimétrico, confirmado pelo estudo eletroencefalográfico. Dos exames laboratoriais, a velocidade de hemossedimentação foi o único alterado em todos os pacientes; no entanto, lembramos a pouca especificidade desse exame. A antigenemia para hepatite B ocorre em 30% dos casos de PAN<sup>5</sup>. Na nossa casuística um paciente apresentou positividade para anticorpo anti-VHB.

Em três pacientes, a biópsia do nervo sural mostrou evidências inequívocas de vasculite. Nos demais, os achados de oclusão da luz vascular e infiltrado inflamatório perivascular ou intra-mural sugerem que o vaso foi alvo da agressão<sup>2,3,11</sup>. Os achados clássicos de vasculite foram vistos em pacientes que não receberam corticosteróides previamente à biópsia. O efeito anti-inflamatório do corticosteróide, frequentemente usado na prática clínica<sup>23</sup>, assim como o caráter segmentar do processo vasculítico, podem justificar a confirmação de vasculite em somente três de nossos casos.

A terapêutica para vasculite baseia-se na imunossupressão. Estes pulsos mostraram-se úteis em cinco pacientes e com baixa incidência de efeitos colaterais. Concluímos que esta forma de terapêutica deve ser considerada no tratamento da vasculite do sistema nervoso periférico, necessitando de maior amostragem e comparação com outros esquemas terapêuticos. O acompanhamento a longo prazo é fundamental para estabelecer o número ideal de pulsos, frequência de recidiva e a melhor terapêutica de manutenção.

## REFERÊNCIAS

- Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P, Jais JP, Wechsler B. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol* 1988;27:258-264.
- Hellman DB, Laing TJ, Petri M, Whiting-O'Keefe Q, Parry GJ. Mononeuritis multiplex: the yield of evaluations for occult rheumatic diseases. *Medicine* 1988;67:145-153.
- Kissel JT, Riethman JL, Omerza J, Rammohan KW, Mendell JR. Peripheral nerve vasculitis: immune characterization of the vascular lesions. *Ann Neurol* 1989;25:291-297.
- Kissel JT, Rammohan KW. Pathogenesis and therapy of nervous system vasculitis. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:28-48.
- Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic neuropathy. *Neurol Clin* 1992;10:761-781.
- Janette JC, Falk RJ, Milling DM. Pathogenesis of vasculitis. *Sem Neurol* 1994;14:291-299.
- Lockwood CM, Path MRC. Approaches to specific immunotherapy for systemic vasculitis. *Sem Neurol* 1994;14:387-392.
- Fujimura H, Lacroix C, Said G. Vulnerability of nerve fibres to ischemia: a quantitative light and electron microscopic study. *Brain* 1991;114:1929-1942.
- Chalk CH, Dyck PJ. Application of immunohistochemical techniques to sural nerve biopsies. *Neurol Clin* 1992;10:601-612.
- Valente RM, Conn DL. Current therapies for systemic vasculitis. *Sem Neurol* 1994;14:380-386.
- Panegyres PK, Blumberg PC, Leong AS, Boune AJ. Vasculitis of peripheral nerve skeletal muscle: clinicopathological correlation and immunopathic mechanisms. *J Neurol Sci* 1990;100:193-202.
- Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds). *Harrison's principles of internal medicine*. 13.Ed. New York: McGraw-Hill, 1994;2:1648-1655.
- Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. 2.Ed. Philadelphia: F.A. Davis, 1989.
- Hughes RAC, Newson-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2:750-753.
- Julião OF. O exame neurológico do adulto. In Tolosa APM, Canelas HM (eds). *Propedêutica neurológica: temas essenciais*. São Paulo: Prociencx, 1969:337-376.
- Fauci AS. The vasculitis syndromes. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds). *Harrison's principles of internal medicine*. 13.Ed. New York: McGraw-Hill, 1994;2:1670-1673.
- Hahn BV. Systemic lupus erythematosus. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds). *Harrison's principles of internal medicine*. 13.Ed. New York: McGraw-Hill 1994;2:1643-1648.
- Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL, Stevens JC, Windebank AJ, Low PA. Nonsystemic vasculitic neuropathy. *Brain* 1987;110:843-854.
- Bard JW, Winkelmann RK. Livedo vasculitis (segmental hyalinizing vasculitis of the dermis). *Arch Dermatol* 1967;96:489-499.
- Schroeter AL, Diaz-Perez J, Winkelmann RK, Jordan RE. Livedo vasculitis (the vasculitis of atrophic blanche). *Arch Dermatol* 1975;111:188-193.
- Winkelmann RK, Schroeter AL, Kierland RR, Ryan TM. Clinical studies of livedoid vasculitis (segmental hyalinizing vasculitis). *Mayo Clin Proc* 1974;49:746-750.
- Hawke SHB, Davies L, Pamphlett R, Guo YP, Pollard JD, McLeod JG. Vasculitic neuropathy: a clinical and pathological study. *Brain* 1991;114:2175-2190.
- Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analogs, inhibitors of synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (eds). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9.Ed. New York: McGraw-Hill 1996:1459-1485.