

Diferencijalna dijagnoza i dijagnostički postupci kod kroničnih rana na potkoljenici

SANJA ŠPOLJAR

*Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za kožne i spolne bolesti,
Referentni centar za kronične rane Ministarstva zdravlja RH, Zagreb, Hrvatska*

Brojni su uzroci nastanka ulkusa na donjim ekstremitetima. Najčešći uzroci su kronična venska insuficijencija, periferna okluzivna bolest arterija i dijabetes. Dio ulkusa miješane je etiologije: kronične venske insuficijencije i periferne okluzivne bolesti arterija. Ateroskleroza je glavni čimbenik nastanka periferne okluzivne bolesti arterija. U bolesnika oboljelih od dijabetesa najvažniji čimbenici nastanka ulkusa su distalna, simetrična neuropatija i periferna okluzivna bolest arterija. Rjeđi uzroci nastanka kroničnog ulkusa na potkoljenici su hematološke, autoimune, genetske, infektivne i primarne bolesti kože, neoplazme, nuspojave primjene nekih lijekova, terapijskih postupaka, te posljedica djelovanja drugih vanjskih čimbenika. Pri utvrđivanju etiologije koristimo se anamnezom, inspekcijom, palpacijom, testovima kojima utvrđujemo vensku insuficijenciju i perifernu okluzivnu bolest arterija. Koristimo se pretragama iz krvi, uzimanjem uzoraka tkiva za mikrobiološku, mikološku, patološko histološku analizu (PHD) i direktnu imunofluorescentnu pretragu (DIF). Ulkusi različite etiologije mogu imati istu ili sličnu kliničku sliku, te je potrebno provesti i pretrage uz uporabu medicinskih aparata. Dobro poznavanje široke diferencijalne dijagnoze ključno je za pravilan izbor terapije.

KLJUČNE RIJEČI: ulkus, diferencijalna dijagnoza, kronična venska insuficijencija, periferna okluzivna bolest arterija, funkcionalni testovi, pretrage: iz krvi, uzoraka tkiva, uz uporabu medicinskih aparata

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Sanja Špoljar, dr. med
Klinika za kožne i spolne bolesti
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Vinogradska cesta 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: sanja.spoljar3@zg.t-com.hr

UVOD

Ulkus (vrijed) je defekt nastao odbacivanjem nekrotičnog tkiva, koji je uzrokovan brojnim patološkim procesima. Ovisno o patološkom procesu defekt može zahvaćati epidermis, dermis, subkutis, fasciju, mišić te doprijeti do kosti (1-5).

Glavna karakteristika ulkusa je nedostatak izvora za reepitelizacije iz centra, te usporena tendencija cijeljenja. Vrijed epitelizira rastom epitelnih elemenata s rubova, a s baze formiranjem granulacijskog tkiva. Nakon cijeljenja zaostaje ožiljak. Kod ulkusa se opisuje: lokalizacija, oblik, veličina, izgled ruba, stijenje i baze, te kvaliteta okolnog tkiva. Lokaliza-

cija ulkusa može prva ukazati na moguću etiologiju (2-6). Pri utvrđivanju etiologije koristimo se anamnezom, inspekcijom, palpacijom i dijagnostičkim testovima (2,4-5,7-10).

Najčešći uzroci ulkusa na potkoljenici su kronična venska insuficijencija, periferna okluzivna bolest arterija, dijabetes i neuropatija. Najučestaliji su venski ulkus, arterijski ulkus, ulkus u neuropatskih bolesti i dijabetesu te ulkus nastao kombinacijom više navedenih čimbenika (1-2, 4, 11-12).

Za pravilan odabir terapije važno je poznavanje diferencijalne dijagnoze (6). Diferencijalna dijagnoza ulkusa na donjim ekstremitetima vrlo je široka. Učestala je pojava ulkusa u vaskularnih, neuropatskih i

metaboličkih bolesti. Rjeđa je pojava ulkus u sklopu hematoloških, autoimunih, genetskih, infektivnih bolesti, kod primjene nekih lijekova, terapijskih postupaka, uboda insekata, ugriza životinja, kemijskog i termičkog djelovanja, rtg i UV zračenja (2,4,7). Primarne bolesti kože mogu se manifestirati ulkusom, npr. *pyoderma gangrenosum*, *necrobiosis lipoidica* (1-2,4,6,11-12). Tumori kože mogu se manifestirati ulkusom kao prvim simptomom npr. *carcinoma basocellulare (Ulcus rodens)* i *carcinoma planocellulare* (6). Sekundarno tumor može nastati u kroničnom ulkusu, npr. Majorlin ulkus i ponekad fibrosarkom (6,13-14).

Venski ulkus je posljedica kronične venske insuficijencije koja je najčešće uzrokovana dubokom venskom trombozom (*trombophlebitis profunda*, *phlebothrombosis*). Ako duboka venska tromboza nije prepoznat i pravodobno liječena, dovodi do oštećenja zalistaka i stijenke dubokih vena, a posljedično perforantnih i površinskih vena. To stanje je poznato kao posttrombotički sindrom. U patofiziologiji venskog ulkusa centralnu ulogu ima venska hipertenzija. Glavni uzrok venske hipertenzije je insuficijencija valvula u dubokim venama i perforirajućim venama distalne skupine. Insuficijencija valvula može biti stečena (posttrombotički sindrom) ili prirođena slabost valvula i stijenke vena. Neuromuskularna disfunkcija (imobilizacija, pareza) uz intaktne valvule dovodi do venske hipertenzije i može uzrokovati pojavu edema i ulkusa (6,15). Venska hipertenzija prenosi se na kapilarni bazen, te dovodi do dilatacije kapilara i povećane permeabilnosti stijenke, što uzrokuje izlazak plazme, elektrolita, fibrinogena, eritrocita i makromolekula u intersticijski prostor. Kao posljedica javlja se edem, hemosiderinske pigmentacije, smanjena difuzija kisika i dermatoskleroza (1-6,11-12). Postoji više teorija kojima se pokušava objasniti nastanak venskog ulkusa. Najčešće se navodi "*fibrin cuff theory*" (barijera perfuziji kisika i nutritivnih tvari), "*white cell trapping theory*" (leukociti adheriraju na stanice endotela i uzrokuju tkivnu ishemiju te vaskularno oštećenje oslobađanjem proteolitičkih enzima i radikala superoksid (16)). Postoji i teorija da fibrinogen i druge makromolekule (npr. albumin i α_2 -makroglobulin) koje su izašle u perikapilarni prostor vežu TGF- β i druge faktore rasta i tako onemogućavaju njihovu epidermalnu migraciju (4,11,16-17). Venski su ulkusi smješteni na donjoj polovici potkoljenice, najčešće u predjelu medijalnog maleola. Oni su veći od nevenskih, iregularnog oblika i pretežno plići (rijetko zahvaćaju fasciju i mišić). Dno venskog ulkusa često je prekriveno žučkastim fibrinskim naslagama nakon čijeg uklanjanja zaostaju crvene granulacije i novoformirane kapilare.

Okolna koža je hiperpigmentirana, često iritirana ek-sudatom i inflamirana čemu mogu doprinijeti i topički preparati (1-6, 11,12). Poseban oblik ulkusa je *ulcus calosum*, tvrdih rubova, malog promjera, koji ne pokazuje tendenciju epitelizacije (5). U mladih bolesnika s pojavom flebotromboze potrebno je učiniti ove pretrage: metilentetrahidrofolat reduktaza (MTHFR), protein C i S, test rezistencije na aktivirani protein C (APCR) i faktor V Lieden te analiza gena za inhibitor plazminogen aktivatora-1 (PAI-1) (14,26-31). U osoba s Klinefelterovim sindromom povišena je razina inhibitor plazminogen aktivatora-1 (PAI-1) (6).

Bolesti arterija koje dovode do nastanka vrieda su *arteriosclerosis*, *trombangiitis obliterans (Morbus Buerger)*, hipertenzija (*ulcus hypertensivus - Martorell ulcus*), vaskulitis malih krvnih žila (*vasculitis leucocytoclastica*), vaskulitis malih i srednje velikih krvnih žila (*polyarteritis nodosa, periarteritis nodosa*), arteriovenski shunt te arteriovenske aneurizme (kongenitalne i stečene). *Vasculitis allergica leucocytoclastica* očituje se pojavom simetričnih promjena na koži donjih ekstremiteta u obliku palpabilne purpure te otoka zglobova. Mogući su i drugi oblici: vezikulozni, bulozni i nekrotični. Ulceracije su bolne, bizarnog oblika s eritematoznim, hemoragičnim rubom. Za potvrdu dijagnoze potrebno je učiniti biopsiju s intaktnog dijela kože zbog patološko-histološke analize (PHD) i direktne imunoflorescentne pretrage (DIF) (2,5,12,18). Potrebno je odrediti vrijednost ureje, kreatinina, urin, ukupne proteine u serumu i 24 h urinu, diferencijalnu krvnu sliku (DKS), sedimentaciju eritrocita (SE), hemoglobin, asparat aminotransferazu (AST), alanin aminotransferazu (ALT), gama-glutamil transpeptidazu (GGT), bilirubin, protrombinsko vrijeme (PV), antinuklearna antitijela (ANA), reuma faktora (RF), C4 komponentu komplemента, paraproteine, frakcije imunoglobulina, cirkulirajuće imunokomplekse (CIC), krioglobulin (CG), utvrditi mogući infektivni fokus (serologija i kultura uzorka) (6,19,20). *Polyarteritis nodosa* najčešće se prikazuje bilateralno na potkoljenicama kao "*livedo racemosa*" s bolnim čvorovima duž arterija i ulceracijama te purpurom. Promjene se mogu pojaviti i na drugim dijelovima tijela. Prisutni su opći simptomi (9-11,17-18). Kod sumnje na sistemski vaskulitis, za test probira koristi se određivanje antitijela na citoplazmu granulocita (ANCA) (19,20). *Ulcus cruris hypertonicum Martorell* pojavljuje se iznad lateralnog maleola u obliku lividne makule okružene crvenim rubom s livedom na periferiji. Često je potaknut traumom, bolan je i češće se javlja u žena. Dijastolički tlak je kontinuirano iznad 95 mm Hg. Za razliku od ulkusa u aterosklerozi, periferne pulzacije su uvijek prisutne

(8-11). Dijagnoza se temelji na isključenju druge moguće etiologije, te patološko-histološkom nalazu zadebljane intime i hipertrofije medije malih i srednje velikih arterija (6). Identičan nalaz susrećemo kod kalcifikacije. Klinička slika vrieda Martorell lako se može zamijeniti za *pyoderma gangrenosum*. Terapija vrieda Martorell i *pyoderma gangrenosum* potpuno je različita (21). **Arterijski ulkus** posljedica je insuficijentne opskrbe tkiva arterijskom krvlju zbog progresivnog suženja lumena žile zbog fibroznih promjena intime i medije u koju se žarišno odlažu lipidi i soli kalcija. Ulkus može nastati i zbog kolesterolskog embolusa, vazospastičke bolesti (Raynaudov sindrom), traume i hipotermije. Arterijski ulkus lokaliziran je najčešće na mjestima pritiska kosti (akralni dijelovi), okrugao je sa suhom nekrozom te zahvaćanjem dubljih struktura sve do tetiva. Okolna koža je hladna, blijeda, sjajna, bez dlaka, uz suhoću kože i atrofiju miškulature. Prisutne su intermitentne klaudikacije (1-6,11-12).

Ulcus cruris mixtum (Ulcus arteriovenosum) prepoznaje se s pomoću dvostrukog obojenog ultrazvuka vena i arterija, te mjerenjem ABPI indeksa čime se utvrdi prisutnost i kronične venske insuficijencije i periferne okluzivne bolesti arterija (2,4-5,10).



Sl. 1. *Ulcus cruris mixtum (ulcus arteriovenosum)*

Ankle Brachial Pressure Index (ABPI) manji od 0,9 upućuje na potrebu dodatnih kompleksnijih pretraga, npr. obojeni dopler. Vrijednost veća od 0,8 ukazuje na promjene na venskom dijelu cirkulacije, na venski ulkus. Vrijednost od 0,5 do 0,8 upućuje na promjene na venskom i arterijskom dijelu cirkulacije, na arterijsko-venski ulkus. Vrijednost manja od 0,5 upućuje na tešku bolest perifernih arterija, arterijski ulkus (4,6,22). Danas se rutinski primjenjuje pri pregledu krvnih žila pretraga dvostrukim obojenim ultrazvukom. Primjenjuje se za otkrivanje patoloških promjena na perifernim arterijama, otkrivanje duboke venske tromboze, otkrivanje i stupnjevanje valvularne inkompetencije i refleksa. To je funkcionalni i morfološki test krvnih žila (4,6,14,23,24).

Ulkus se pojavljuje i kod **neuropatskih bolesti** te kod **dijabetesa melitusa**. U tih je bolesti etiološki čimbenik distalna, simetrična neuropatija u kombinaciji s perifernom okluzivnom bolesti arterija. Kod bolesnika koji boluju od dijabetesa melitusa arteriosklerotski su sužene tibijalne i peronealne arterije (1-2,4,11). Važna je kontrola glikemije te treba uzeti u obzir mogućnost razvoja osteomijelitisa. Stoga je važno kontrolirati vrijednost glukoze (GUK), glikolizirani hemoglobin A1C (HbA1c), učiniti lipidogram, sedimentaciju eritrocita (SE), diferencijalnu krvnu sliku (DKS), hemoglobin, željezo (Fe), a kod sumnje na razvoj osteomijelitisa rendgensku sliku i senzitivniju magnetsku rezonanciju (MR) kosti (19).

Pyoderma gangrenosum je ulcerirajuća bolest kože. Najčešće započinje na potkoljenici, pojavom pustule, zatim nastaje nekrotični ulkus uz brzo periferno širenje i zahvaćanje dubljih struktura, eleviranog i podminiranog lividnog ruba. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike. Povezana je s ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolešću, artritisom, leukemijom, dijabetesom, hepatitisom, sistemskim eritematoznim lupusom i Behçetovim sindromom (2,4-6,10,18,25). U *necrobiosis lipoidica diabetorum* promjene su smještene simetrično na koži ekstenzorne strane potkoljenica. Vide se oštro ograničena, atrofična žarišta žuto-smeđe boje prožeta teleangiektazijama. U trećine bolesnika pojavljuje se ulceracija sa žučkastom bazom (26,27).



Sl. 2. *Pyoderma gangrenosum*



Sl. 3. *Necrobiosis lipoidica diabetorum*



Sl. 4. *Ulkus na potkoljenici u bolesnika sa sindromom CREST*

U posebnom obliku **sistemske sklerodermije**, sindromu CREST, prisutna je distrofična kalcifikacija. U etiologiji ulkusa važne su i ponavljajuće traume, infekcija, ishemija i venska hipertenzija, ako je prisutna (28). Kod pojave ulceracije u sklopu bolesti vezivnog tkiva određuje se prisutnost: antifosfolipidnih antitijela (antikardiolipinska antitijela (aCL) IgM i IgG, anti beta2-GPI), lupus antikoagulant (LAC), antinuklearna antitijela (ANA), antitijela na ekstraktibilne nuklearne antigene (ENA), antitijela na dvostruku uzvojnu DNA (dsDNA) (19-20,29).

U dijagnostici ulkusa potrebno je učiniti sljedeće osnovne pretrage iz krvi: kompletna krvna slika (KKS) i C-reaktivni protein (CRP). CRP se proizvodi u jetri u akutnoj fazi kao odgovor na IL-6 i ostale citokine. Specifičniji je od SE, brže raste i pada. Može odražavati poremećaje koji dovode do aterotrombotičnih događaja i može predvidjeti kardiovaskularni rizik (19,30). Standardne pretrage iz krvi u sklopu dijagnostike kroničnog ulkusa su: diferencijalna krvna slika (DKS), sedimentacija eritocita (SE), glukoza (GUK), glikolizirani hemoglobin A1C (HbA1c), lipidogram, testovi koagulacije (protrombinsko vrijeme - PV i aktivirano parcijalno

tromboplastinsko vrijeme - APTV). Produljeni PV povezan je s nedostatkom vitamina K, bolestima jetre, diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK), von Willebrandovom bolesti, leukemijom, hemofilijom i u bolesnika na terapiji heparinom. Produljeno APTV može ukazivati na prisutnost antifosfolipidnih antitijela (aCL IgM i IgG, anti beta2-GPI), posebno lupus antikoagulant (LAC) i povećava rizik nastanka tromboze. Također je potrebno odrediti vrijednost ukupnih proteina i elektrolite (Na, K, kloridi, Ca, P) (19,28,29,31). Na temelju nalaza pretraga iz krvi, kliničkoj slici i općem stanju bolesnika potrebno je odrediti vrijednost elemenata u tragovima (Fe, Mg, Zn i Cu), vitamine B12, D3, A, folnu kiselinu (19,20,29). Anamnestički podaci i izostanak terapijskog odgovora upućuju na potrebu izrade testova za otkrivanje sifilisa. Testovi za otkrivanje sifilisa obuhvaćaju nespecifični (netreponemski) test kojemu je antigen kardiolipin i specifični (treponemski) test kojemu je antigen bijela treponema. Nespecifični test je *Rapid Plasma Reagin* (RPR), a specifični test je *Treponema pallidum hemagglutination* test (TPHA) (19,32). Kod prisutnih kliničkih i laboratorijskih znakova infekcije potrebno je učiniti biopsiju tkiva za mikrobiološku (kvalitativnu i kvantitativnu) analizu kronične rane (33). U slučaju indikacija potrebno je učiniti mikološku obradu (direktna mikroskopija i kultivacija) uzorka. Kod postojanja sumnje na malignu promjenu unutar kronične rane, odnosno sumnje na primarni tumor kože, potrebno je učiniti biopsiju ruba ulkusa za patološko-histološku analizu PHD. Osim PHD potrebno je učiniti i direktnu imunofluorescentnu pretragu (DIF) pri sumnji na bolest vezivnog tkiva (SLE, DLE), buloznu dermatozu (*Pemphigus vulgaris*, *Pemphigoid bullosa*) i vaskulitis (*Vasculitis allergica leucocytoclastica*). Kada se sumnja na lajšmanijazu kože potrebno je učiniti biopsiju iz nepromijenjene kože uz rub lezije (starije od 5 do 7 mjeseci), te obojiti preparat po Giemsi kako bi se u histiocitima prikazali paraziti (19,34).

ZAKLJUČAK

Dobro poznavanje široke diferencijalne dijagnoze, patogeneze, dijagnostičkih mogućnosti i mehanizama djelovanja pojedinih terapijskih postupaka neophodno je za uspješno liječenje kroničnog ulkusa.

LITERATURA

1. Gelfand JM, Margolis DJ. Decubitus (pressure) ulcers and venous ulcers. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6. izdanje, New York (NY): McGraw Hill, 2003, 1256-65.

2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Diseases of the blood vessels. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. potpuno izmijenjeno izdanje, Berlin: Springer Verlag, 2000, 882-946.
3. Budimčić D. Bolesti krvnih žila i hemoragijske bolesti kože. U: Lipozenčić J. i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2004, 284-300.
4. Lin P, Phillips T. Ulcers. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaro AJ, Salasche SJ, Saurat J-H, Stingl G. *Dermatology*. Edinburg: Mosby, 2003, 1631-49.
5. Budimčić D. Bolesti krvnih i limfnih žila. U: Dobrić I. i sur. *Dermatovenerologija*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje, Zagreb: Grafoplast, 2005, 237-51.
6. Mekkes JR, Loots MA, Van Der Wal AC, Bos JD. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol* 2003; 148: 388-401.
7. Spentzouris G, Labropoulos N. The Evaluation of Lower-Extremity Ulcers. *Semin Intervent Radiol* 2009; 26: 286-95.
8. McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1357-64.
9. Hess CT. Arterial Ulcer Checklist. *Advances. Skin & Wound Care* 2010, 23:432.
10. Coffman JD, Eberhardt RT. Cutaneous Change in Peripheral Vascular Disease U : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th Ed. New York, Toronto: McGraw Hill, 2003, 1634-50.
11. Mortimer PS, Burnard KG. Diseases of the veins and arteries: leg ulcers. U: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's textbook of Dermatology*. Turin: Blackwell Science Ltd, 2004, 50.1-54.
12. Coffman JD, Eberhardt RT. Cutaneous changes in peripheral vascular disease. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6. izdanje, New York (NY): McGraw Hill, 2003, 1634-50.
13. Urszula O, Rafal M, Bartłomiej S, Jan K. Marjolin's ulcer: malignant neoplasm arising in scars. *Rep Pract Oncol Radiother* 2006; 11: 135-8.
14. Toporcer T, Lakyová L, Babjaková L, Zábavníková M, Belák J, Radonak J. Chronic wound as a precancerosis (Ulcer marjolini--Marjolin's ulcer)--a case review. *Rozhl Chir* 2008; 87: 317-21.
15. Carin F Gonsalves. Venous Leg Ulcer. *Tech Vasc Interv Radiol* 2003; 6: 132-6.
16. Gschwandtner ME, Ehringer H. Microcirculation in chronic venous insufficiency. *Vasc Med* 2001; 6: 169-79.
17. Falanga V, Eaglstein WH. The "trap" hypothesis of venous ulceration. *Lancet* 1993; 341: 1006-8.
18. Mandell BF, Hoffman GS. Systemic Necrotizing Arteritis. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th Edition. New York, Toronto: McGraw Hill, 2003, 1718-27.
19. Dissemmond J, Körber A, Grabbe S. Differential diagnosis of leg ulcers. *JDDG* 2006; 4: 627-34.
20. Cocuroccia B, Tonanzi T, Menaguale G, Fazio M, Girolomoni G. Livedoid vasculopathy and skin ulcers in patients with inherited thrombophilia. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 360-3.
21. Hafner J, Nobbe S, Partsch K i sur. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer. a model of ischemic subcutaneous arteriosclerosis. *Arch Dermatol* 2010; 146: 961-8.
22. Moffatt CJ, Franks PJ, Oldroyd M i sur. Community clinics for leg ulcers and impact on healing. *BMJ* 1992; 305: 1389-92.
23. Brkljačić B. Dopler perifernih arterija. U: Brkljačić B. *Dopler krvnih žila*. Zagreb: Medicinska naklada, 2000, 35-57.
24. Brkljačić B. Dopler perifernih vena. U: Brkljačić B. *Dopler krvnih žila*. Zagreb: Medicinska naklada, 2000, 57-77.
25. Hannon CW, Swerlick RA. Vasculitis. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al, eds *Dermatology*. 1st Edition. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2003, 381-401.
26. Bub JL, Olerud JE. Diabetes Mellitus. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th Ed. New York, Toronto: McGraw Hill 2003, 1651-61.
27. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Granulomatous Diseases. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, eds. *Dermatology*. 2nd Completely Revised Edition. Heidelberg, New York: Springer-Verlag 2000, 1379-1400.
28. Al-Najjar M, Jackson MJ. Non-healing leg ulcers in a patient with dystrophic calcification and crest syndrome: a challenging clinical case. *Int Wound J* 2011; 8: 537-41.
29. Petri M. Antiphospholipid antibodies: Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody. *Curr Probl Dermatol* 1992; 4: 173-201.
30. Goodfield MJ. C-reactive protein levels in venous ulceration: an indication of infection? *J Am Acad Dermatol* 1988; 18(5 Pt 1): 1048-52.
31. Cécile L, Clélia D, Sylvie M. Impact of protein deficiency on venous ulcer healing. *J Vasc Surg* 2008; 48: 688-93.
32. Marinović B, Skerlev M, Baletić-Winter A. Spolne bolesti i bolesti koje se prenose spolnim putem. U: Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. 3^e promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Grafoplast, 2005, 441-60.
33. Kučić-Tepeš N. Mikrobiološka obrada uzorka i interpretacija nalaza. *Acta Med Croatica* 2010; 64(Supl.1): 89-98.
34. Dobrić I, Radoš J. Infekcije kože uzrokovane gljivama. U: Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. 3^e promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Grafoplast 2005, 95-6.

SUMMARY

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND WORK UP OF CHRONIC LEG ULCERS

S. ŠPOLJAR

Sestre milosrdnice University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology, Zagreb, Croatia

Many factors contribute to the pathogenesis of leg ulcers. The main causes are chronic venous insufficiency, peripheral arterial occlusive disease (PAOD) and diabetes. Some leg ulcers are caused by combinations of these well-known etiologic factors. The most common cause of PAOD is arteriosclerosis. In diabetic patients, distal symmetric neuropathy and peripheral vascular disease are probably the most important etiologic factors in the development of leg ulcers. Less frequent causes of chronic leg ulcers are hematologic diseases, autoimmune diseases, genetic defects, infections, primary skin disease, cutaneous malignant diseases, use of some medications and therapeutic procedures, and numerous exogenous factors. Diagnosis of leg ulcer is made upon medical history, clinical picture, palpation of arteries, functional testing and serologic testing. Device-based diagnostic testing should be performed for additional clarification. Also, lesion biopsy should be taken for histopathology, direct immunofluorescence, bacteriology and mycology. The knowledge of differential diagnosis is essential for ensuring treatment success in a patient with leg ulcer.

KEY WORDS: ulcer, differential diagnosis, chronic venous insufficiency, peripheral arterial occlusive disease, functional testing, serologic testing, biopsy, device-based diagnostic testing