

Elementos básicos de diagnóstico e terapêutica da:

Vasculopatia livedóide

INTRODUÇÃO

A vasculopatia livedóide (VL) é uma doença cutâneo-vascular trombótica rara, descrita inicialmente, em 1929, por Milian, que a nomeou como *atrofia branca de Milian*⁽¹⁾. Na época, o autor associou-a erroneamente à sífilis, fato hoje entendido pelo VDRL falso-positivo em pacientes com VL associada à presença de anticorpos antifosfolípidos.

Em 1967, Bard e Winkelman⁽²⁾ foram reconhecidos como os descritores da VL. Dos seus pacientes, seis tinham doença difusa do tecido conjuntivo associada.

Vários outros nomes foram aplicados à VL como: vasculite com hialinização segmentar⁽²⁾, atrofia branca⁽³⁾, livedo reticular com ulceração sazonal e mais recentemente PURPLE⁽⁴⁾ (*painful purpuric ulcers with reticular pattern of the lower extremities*).

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência estimada da VL é de 1:100.000 por ano⁽⁵⁾. Mulheres são mais afetadas que homens na proporção de 4:1⁽⁶⁻¹¹⁾. A doença pode ocorrer em qualquer idade, porém o pico de incidência varia dos 30 aos 60 anos, apesar de já ter sido descrita em crianças^(6,7). Até o momento não há dados sugerindo diferenças geográficas ou entre raças.

ACHADOS CLÍNICOS

A VL se caracteriza pela presença de lesões purpúricas dolorosas localizadas em pernas, tornozelos e pés, as quais, freqüentemente, ulceram. As úlceras têm em média 0,5 a 1,5 cm de diâmetro, apresentando curso crônico e recorrente com exacerbações no verão e inverno. Podem deixar cicatrizes atróficas, brancas e irregulares, com telangiectasias e hiperpigmentação livedóide de hemossiderina perilesional (Figura 1).

A VL tem sido descrita como uma entidade isolada⁽⁹⁾ (idiopática) ou associada a outras entidades bastante distintas, porém relacionadas ao aumento do risco de

Danyele Mylena Lopes de Andrade

Médica residente (R3) do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP "FMO".

Leandro Tavares Finotti

Médico residente (R3) do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP "FMO".

trombose, seja por gerarem disfunção endotelial, alteração do fluxo sanguíneo ou proporcionarem hipercoagulabilidade (Tabela 1).

Entre as patologias reumatológicas associadas destaca-se o lúpus eritematoso sistêmico⁽¹²⁾, além da síndrome do anticorpo antifosfolípide^(2,10,11), esclerodermia⁽¹²⁾ e artrite reumatóide⁽¹²⁾.

Na síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) a presença do livedo reticular⁽¹³⁾ é bem estabelecida, porém a sua relação com a VL não está bem clara. Embora as ulcerações e cicatrizes sejam reconhecidas como manifestações cutâneas da SAF, podemos encontrar um subgrupo de pacientes com VL e positividade para o anticorpo antifosfolípide⁽¹⁴⁾.

Existe a tendência de se associar a VL a síndromes de hipercoagulabilidade congênitas e adquiridas, porém

Tabela 1 - Classificação da vasculopatia livedóide

- Primária (idiopática)
- Secundária
- Arterioesclerose
- Doença do tecido conjuntivo
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Artrite reumatóide
- Diabetes
- Disproteïnemia
- Crioglobulinemias
- Macroglobulinemias
- Hipertensão
- Dermatite de estase

Skinmed 2006 may-june; 5(3):151-4.



Figura 1 - Notar presença de lesões ulceradas irregulares com hiperpigmentação perilesional de hemossiderina.

a maioria dos estudos são do tipo relato de casos com número reduzido de pacientes. Das diversas trombofilias associadas destaca-se a associação com o anticorpo antifosfolípide, além da mutação do fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina, deficiência da antitrombina, deficiência da proteína C, anticoagulante

lúpico, hiper-homocisteinemia e criofibrinogenemia (Quadro 1).

Jorge et al.⁽¹⁵⁾ verificaram a presença de trombofilia associada em 44% dos seus nove pacientes com VL. Tran et al.⁽¹⁶⁾, utilizando a maioria dos testes laboratoriais atualmente disponíveis, também verificaram a associação.

ACHADOS HISTOLÓGICOS

Degos e Nelson⁽³⁰⁾, em 1950, descreveram pela primeira vez os achados histológicos da VL. Observa-se a presença de uma epiderme achatada com paraqueratose, espongirose focal e depósitos de melanina em graus variados. A derme é espessada e esclerótica com aspecto escleroderma-like. Os achados mais característicos são encontrados na derme superficial: capilares dilatados, tortuosos e espessados. Alguns vasos demonstram hialinização segmentar e oclusão por microtrombos e eritrócitos. Extravasamento eritrocitário com deposição de hemossiderina pode ser encontrado. Obrigatoriamente não se verifica leucocitoclasia ou infiltrado celular significativo^(6,8,9).

A imunoistoquímica pode demonstrar depósitos de

Quadro 1

Autor	Ano	Casos	Trombofilia
Browing et al. ⁽¹⁷⁾	2006	1	Criofibrinogenemia e hiper-homocisteinemia
Gotlib et al. ⁽¹⁸⁾	2003	1	Gene da protrombina mutante
Hegemann et al. ⁽¹⁹⁾	2002	2	Deficiência de antitrombina
Calamia et al. ⁽²⁰⁾	2002	1	Mutação do fator V de Leiden
Cocuroccia et al. ⁽²¹⁾	2002	2	Mutação do fator V de Leiden, hiper-homocisteinemia
Magy et al. ⁽²²⁾	2002	1	Fator V de Leiden e anticoagulante lúpico
Graslan et al. ⁽²³⁾	2000	1	Anticorpo anticardiolipina
Tran et al. ⁽¹⁶⁾	2001	7	Anticorpos antifosfolípidos (3)
			Hiperagregabilidade plaquetária (1)
			Criofibrinogênio (1)
			Deficiência da antitrombina(1)
			Mutação do fator V de Leiden (1)
Boyvat et al. ⁽²⁴⁾	2000	1	Deficiência da proteína C
Acland et al. ⁽²⁵⁾	1999	4	Síndrome antifosfolípide
Graslan et al. ⁽²⁶⁾	2000	1	Anticorpos antifosfolípide
Biedermann et al. ⁽²⁷⁾	2000	1	Mutação do fator V de Leiden
Gibson et al. ⁽²⁸⁾	1999	Caso-controle	Hiperomocisteinemia
Wakelin et al. ⁽²⁹⁾	1998	1	Anticorpos anticardiolipina

“

Apesar de sua patogênese ainda não estar totalmente esclarecida, a teoria vasclusiva tem sido a mais aceita atualmente. Essa teoria apóia-se na análise histopatológica das lesões da VL, nos estudos que demonstram presença de marcadores pró-coagulantes, na boa resposta a tratamentos direcionados a doenças trombóticas e na associação com trombofilias.

”

IgG, IgM e C3 contornando a parede dos vasos, correspondendo à hialinização vista na coloração com HE⁽⁶⁾. Esses achados são mais freqüentes em lesões antigas e quando associadas a doenças auto-imunes^(31,32).

Portanto, diferente do que se achava há tempos, a VL não é uma vasculite e sim uma microangiopatia trombótica (Figura 2).

PATOGÊNESE

Apesar de sua patogênese ainda não estar totalmente esclarecida, a teoria vasclusiva tem sido a mais aceita atualmente. Essa teoria apóia-se na análise histopatológica das lesões da VL, nos estudos que demonstram presença de marcadores pró-coagulantes, na boa resposta a tratamentos direcionados a doenças trombóticas e na associação com trombofilias.

Mc Calmont et al.⁽³²⁾ verificou o aumento dos níveis de fibrinopeptídeo A na VL, sugerindo um estado de hipercoagulabilidade.

Pappi et al.⁽³³⁾ compararam o perfil imunológico de pacientes com VL com portadores de vasculites cutâneas de pequenos vasos e controles sadios. Observou-se que na vasculite cutânea de pequenos vasos os níveis séricos de proteínas pró-inflamatórias incluindo IL-1 β , TNF- α ,

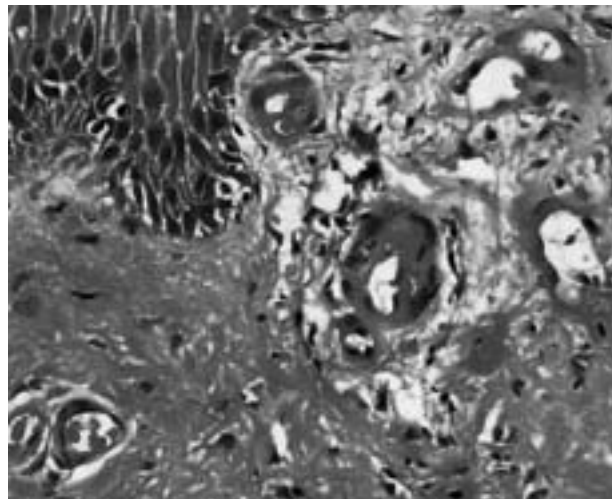


Figura 2 - Exame anatomopatológico de pele demonstrando hialinização das paredes de vasos da derme com deposição de fibrina (Adaptado dos Anais Brasileiros de Dermatologia. 2007; 82(1):25-33).

IL-8 estão aumentados, enquanto que na VL esses mediadores encontram-se normais. Verifica-se a presença de plaquetas ativadas reativas na presença de anticorpos anti-P selectina e linfócitos ativados, o que sugere a natureza trombótica não inflamatória da doença.

TRATAMENTO

Conforme já discutido, o mecanismo trombogênico está potencialmente envolvido na patogênese da doença, portanto a terapia anticoagulante é indicada. O uso de anticoagulantes como varfarina, heparina de baixo peso molecular e fibrinolíticos tem sido descritos na literatura. A terapêutica com associações de agentes antiplaquetários, como ácido acetilsalicílico, ticlopidina e dipiridamol, também tem sido empregada^(10,11,34-36). Ainda, fármacos com ação hemorreológica e vasodilatadora, como a pentoxifilina^(37,38), agentes com ação antitrombótica e vasodilatadora, como prostaglandina E1^(39,40), beraprost⁽⁴¹⁾, e outros com efeito fibrinolítico, como o danazol^(42,43), são utilizados com resultados variáveis.

Hairston et al.⁽⁴⁴⁾ relataram dois casos de VL, sendo um associado à trombofilia (mutação do fator V de Leiden), e obtiveram sucesso com o uso de enoxaparina 1 mg/kg administradas duas vezes ao dia. Gotlib et al.⁽¹⁸⁾ também relataram um caso associado à trombofilia (mutação do gene da protrombina), obtendo também boa resposta com esse fármaco. Esses estudos sugerem que a enoxaparina pode ser útil nos casos de VL associada a trombofilias e quando há resistência à varfarina.



Figura 3 - Mesma paciente da Figura 1, dois meses após o tratamento combinado com carbamazepina.

Há também relatos do uso do ativador do plasminogênio tecidual (tPA) em pacientes com níveis elevados do inibidor do plasminogênio tecidual (PAI-1)⁽⁴⁵⁾.

Na presença da associação com o anticorpo antifosfolípide há descrições do uso de varfarina, ácido acetil-salicílico (100 mg/dia), dapsona (100 mg/dia), ácido nicotínico (300 mg/dia), guanetidina (30 mg/dia) e stanazol (10 mg/dia)⁽²⁵⁾.

A imunoglobulina intravenosa (IgIV) pode ser tentada nos casos de doença refratária, porém trata-se de uma terapia cara em que se deve levar em conta custos e benefícios. Ravat et al.⁽⁴⁶⁾ obtiveram sucesso com a dose de 400 mg/kg por cinco dias.

Nosso serviço obteve sucesso no tratamento da VL com a carbamazepina, droga anteriormente não relacionada nos relatos de casos. O fármaco foi usado na dose de 200 mg, a cada 12 horas, para um paciente com VL portador de dois fatores trombogênicos associados –anticorpos anticardiolipina IgM moderados\altos títulos mantidos e mutação heterozigótica do gene da protrombina (G20210A) – e apresentando mononeurite múltipla. As lesões foram refratárias à terapêutica com varfarina e pentoxifilina, com resolução completa após a associação com a carbamazepina (Figura 3). Baseado em evidências atuais da importância do sistema nervoso simpático na formação do coágulo na microvasculatura^(47,48), através do estímulo à célula endotelial na liberação do fator de Von Willebrand e aumento dos níveis do fator VIII, o conhecido potencial modulador do sistema simpático da carbamazepina foi utilizado como elemento negativo na fisiopatologia trombótica da VL. Com ganho secundário obteve-se controle da dor neuropática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Milian G. Les atrophies cutanees syphilitiques. Bull Fr Soc Dermatol Syphilol 1929; 36: 865-71.
- Bard JW, Winkelmann RK. Livedo vasculitis: segmental hyalinising vasculitis of the dermis. Arch Dermatol 1967; 96:489-99
- Stevanovic DV. Atrophie blanche: a sign of dermal blood occlusion. Arch Dermatol 1974; 109: 858-862.
- Papi M, Didonda B, De Pitta O et al. PURPLE (atrophy blanche): clinical, histological and immunological study of twelve patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 1997; 9:129-33.
- Fritsch P, Zelger B. Livedo-vasculitis. Hautarzt. 1995; 46:215-224.
- Maessen-Visch MB, Koedam MI, Hamulyah K, et al. Atrophie blanche: a review. Int J Dermatol. 1999; 38:161-172.
- Maessen-Visch MB. Atrophie blanche. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000;90:1-2.
- Milstone LM, Braverman IM, Lucky P, et al. Classification and therapy of atrophy blanche. Arch Dermatol. 1983; 119:963-969.
- Shornick JK, Nicholes PD, Bergstresser PR, et al. Idiopathic atrophy blanche. J Am Acad Dermatol. 1983; 8:792-798.
- Elisaf M, Nikou-Stefanaki S, Drosos AA, et al. Atrophie blanche, clinical diagnosis and treatment. Ann Med Interne (Paris). 1991; 142:415-418.
- Yang LY, Chan HL, Chen SY, et al. Atrophie blanche. A clinicopathological study of 27 patients. Changgeng Yi Xue Za Zhi. 1991; 14:237-245.
- Amato et al. Idiopathic Atrophie Blanche. Skinmed. 2006; 5(3):151-4.
- Ascherson RA, Mayou SC, Merry P et al. The spectrum of livedo reticularis and anticardiolipin antibodies. Br J Dermatol 1989; 120:215-21.
- Ascherson RA, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. J Invest Dermatol 1993; 100(2):1-27.
- Jorge AD, Fantini BC, Rivitti EA, Benabou JE, Vasconcellos C, Criado PR. Análise da frequência de trombofilia em pacientes com atrofia branca de Milian. An Bras Dermatol. 2007; 82(1):25-33.
- Tran MD, Becherel PA, Cordel N, Piette JC, Frances C. "Idiopathic"white atrophy. Ann Dermatol Venereol. 2001; 128(Pt1):1003-7.
- Browing CE, Callen JP. Warfarin therapy for livedoid vasculopathy associated with cryofibrinogenemia and hyperhomocysteinemia. Arch Dermatol. 2006; 142:75-8.
- Gotlib J, Kohler S, Reicherter P, Oro AE, Zehnder JL. Heterozygous prothrombin G20210A gene mutation in a patient with livedoid vasculitis. Arch Dermatol. 2003; 139:1081-3.
- Hegemann B, Helmbold P, Marsch WC. Livedoid vasculitis with ulcerations: the role of antithrombin III deficiency and its therapeutic consequences. Arch Dermatol. 2002; 138:841-2.
- Calamia KT, Balabanova M, Perniciaro C, Walsh HS. Livedo (livedoid) vasculitis and the factor V Leiden mutation: additional evidence for abnormal coagulation. J Am Acad Dermatol. 2002; 46:133-7.
- 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.
- Magy N, Algros MP, Racadot E, Gil H, Kantelip B, Dupond JL. Livedoid vasculopathy with combined thrombophilia: efficacy of iloprost. Rev Med Interne. 2002; 23:554-7.
- Grasland A, Crickx B, Blanc M, Pouchot J, Vinceneux P. Livedoid vasculopathy (white atrophy) associated with anticardiolipin antibodies. Ann Med Interne (Paris). 2000; 151:408-10.
- Boyvat A, Kundakci N, Babikir MO, Gurgey E. Livedoid vasculopathy associated with heterozygous protein C deficiency. Br J Dermatol. 2000; 143:840-2.
- Acland KM, Darvay A, Wakelin SH, Russell-Jones R. Livedoid vasculitis: a manifestation of the antiphospholipid syndrome? Br J Dermatol. 1999; 140:131-5.
- Grasland A, Crickx B, Blanc M, Pouchot J, Vinceneux P. Livedoid vasculopathy (white atrophy) associated with anticardiolipin antibodies. Ann Med Interne (Paris). 2000; 151:408-10.
- Biedermann T, Flaig MJ, Sander CA. Livedoid vasculopathy in a patient with factor V mutation (Leiden). J Cutan Pathol. 2000; 27:410-2.

28. Gibson GE, Li H, Pittelkow MR. Homocysteinemia and livedoid vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40(Pt 1):279-81.
29. Wakelin SH, Ellis JP, Black MM. Livedoid vasculitis with anticardiolipin antibodies: improvement with danazol. *Br J Dermatol.* 1998;139:935-7.
30. Jorizzo JL. Livedoid vasculopathy: what is it? *Arch Dermatol.* 1998; 134:491-3.
31. Schroeter AL, Diaz-Perez JL, Winkelmann RK, Jordon RE. Livedo vasculitis (the vasculitis of atrophic blanche). *Arch Dermatol* 1975; 111:188-93
32. McCalmont CS, McCalmont TH, Jorizzo JL et al. Livedo vasculitis: vasculitis or thrombotic vasculopathy? *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 4-8.
33. Papi M, Didona B, De Pita O, et al. Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and platelet P-selectin studies. *Arch Dermatol.* 1998; 134:447-452.
34. Yamamoto M, Danno K, Shio H, et al. Antithrombotic treatment in livedo vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 18:57-62.
35. Drucker CR, Duncan WC. Antiplatelet therapy in atrophic blanche and livedo vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 7:359-363.
36. Kern AB. Atrophic blanche: report of two patients treated with aspirin and dipyridamole. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 6:1048-1053
37. Sauer GC. Pentoxifylline (Trental) therapy for the vasculitis of atrophic blanche. *Arch Dermatol.* 1986; 122:380-381.
38. Sams WM. Livedo vasculitis :therapy with pentoxifylline. *Arch Dermatol.* 1998; 124:684-687
39. Uchida M, Fujisawa T, Ohtsuka S, et al. Successful treatment of ulcerating livedo vasculitis with infusions of prostaglandin E1. *Eur J Dermatol.* 1995; 5:365-367.
40. Nonaka Y, Sibue K, Shimizu A, et al. Lipoprostaglandin E1 therapy for livedo reticularis with ulceration. *Acta Derm Venereol.* 1997; 77:246-247.
41. Tsutsui K, Shirasaki F, Takata M, Takehara K. Successful treatment of livedo vasculitis with beraprost sodium: a possible mechanism of thrombomodulin up-regulation. *Dermatology.* 1996; 192: B 120-124.
42. Hsiao GH, Chiu HC. Low-dose danazol in the treatment of livedoid vasculitis. *Dermatology.* 1997; 194:251-255.
43. Wakelin SH, Ellis JP, Black MM. Livedoid vasculitis with anticardiolipin antibodies: improvement with danazol. *Br J Dermatol.* 1998; 139:935-937.
44. Hairston BR, Davis MDP, Gibson LE, Drage LA. Treatment of livedoid vasculopathy with low-molecular-weight heparin. *Arch Dermatol.* 2003; 139:987-990.
45. Deng A et al. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) treated successfully with tissue plasminogen activator. *Arch Dermatol.* 2006; 142:1466-69.
46. Ravat FE, Evans AV, Russel-Jones R. Response of livedoid vasculitis to intravenous immunoglobulin. *British Journal of Dermatology.* 2002; 147:166-169.
47. von Känel R, Dimsdale JE. Effects of sympathetic by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol* 2000; 65:357-369.
48. Coleman SR. A capillary hemostasis mechanism regulated by sympathetic tone and activity via factor VIII or von Willebrand's factor may function as a "capillary gate" and may explain angiodyspasia, angioneurotic edema, and variations in systemic vascular resistance. *Medical Hypotheses* 2006; 66:773-775.