



GRUPO EDITORIAL
MOREIRA JR

dos das Publicações
pediente
em somos
policidade
tica de Privacidade
CopyRight
oreira Jr Editora
bida a reprodução
em autorização
expressa

[Home](#)

[Busca Avançada](#)

[Normas de Publicação](#)

[Assinaturas](#)

[Fale Conosco](#)
[Contact Us](#)



[Imprimir](#)

Elementos básicos de diagnóstico e terapêutica da: **Vasculopatia livedóide**

Danyele Mylena Lopes de Andrade

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

LeandroTavares Finotti

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

Numeração de páginas na revista impressa: **99 à 103**

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 (Figura1).

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 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).

Tabela 1 - Classificação da vasculopatia livedóide

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

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



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

Quadro 1			
Autor	Ano	Casos	Trombofilia
Browning 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 lúcido
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

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, espongiase 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 IgG, IgM e C3 contornando a parede dos vasos, correspondendo à hialinização vista na coloração com HE(6). Esses achados são mais frequentes 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 vasoclusiva 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 b, TNF- a, 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 ina e linfócitos ativados, o que sugere a natureza trombótica não inflamatória da doença.

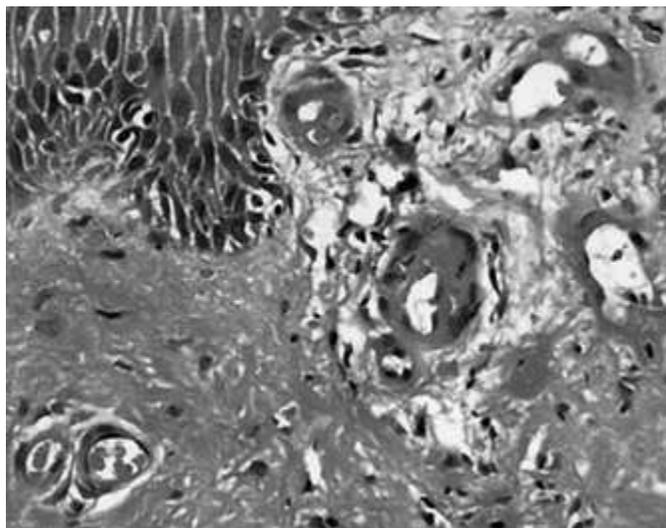


Figura 2 - Exame anatomopatológico de pele demonstrando hialinização das paredes de vasos da derme com deposição de fibrina (Adaptado dos Anais Brasileiros de Dermatologia. 2007 82(1):25-33).

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 acetilsalicílico (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.

Bibliografia

1. Milian G. Les atrophies cutanees syphilitiques. Bull Fr Soc Dermatol Syphilol 1929 36: 865-71.
2. Bard JW, Winkelmann RK. Livedo vasculitis: segmental hyalinising vasculitis of the dermis. Arch Dermatol 1967 96:489-99
3. Stevanovic DV. Atrophie blanche: a sign of dermal blood occlusion. Arch Dermatol 1974 109: 858-862.
4. Papi M, Didonda B, De Pitta O et al. PURPLE (atrophie blanche): clinical, histological and immunological study of twelve patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 1997 9:129-33.
5. Fritsch P, Zelger B. Livedo-vasculitis. Hautarzt. 1995 46:215-224.
6. Maessen-Visch MB, Koedam MI, Hamulyah K, et al. Atrophie blanche: a review. Int J Dermatol. 1999 38:161-172.
7. Maessen-Visch MB. Atrophie blanche. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 200090:1-2.
8. Milstone LM, Braverman IM, Lucky P, et al. Classification and therapy of atrophie blanche. Arch Dermatol. 1983 119:963-969.
9. Shornick JK, Nicholes PD, Bergstresser PR, et al. Idiopathic atrophie blanche. J Am Acad Dermatol. 1983 8:792-798.
10. Elisaf M, Nikou-Stefanaki S, Drosos AA, et al. Atrophie blanche, clinical diagnosis and treatment. Ann Med Interne (Paris). 1991 142:415-418.
11. 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.
12. Amato et al. Idiopathic Atrophie Blanche. Skinmed. 2006 5(3):151-4.
13. Ascherson RA, Mayou SC, Merry P et al. The spectrum of livedo reticularis and anticardiolipin antibodies. Br J Dermatol 1989 120:215-21.
14. Ascherson RA, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. J Invest Dermatol 1993 100(2):1-27.
15. Jorge AD, Fantini BC, Rivitti EA, Benabou JE, Vasconcellos C, Criado PR. Análise da freqüência de trombofilia em pacientes com atrofia branca de Milian. An Bras Dermatol. 2007 82(1):25-33.

16. Tran MD, Becherel PA, Cordel N, Piette JC, Frances C. "Idiopathic" white atrophy. *Ann Dermatol Venereol*. 2001 128(Pt1):1003-7.
17. Browing CE, Callen JP. Warfarin therapy for livedoid vasculopathy associated with cryofibrinogenemia and hyperhomocysteinemia. *Arch Dermatol*. 2006 142:75-8.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Boyvat A, Kundakci N, Babikir MO, Gurgey E. Livedoid vasculopathy associated with heterozygous protein C deficiency. *Br J Dermatol*. 2000 143:840-2.
25. Acland KM, Darvay A, Wakelin SH, Russell-Jones R. Livedoid vasculitis: a manifestation of the antiphospholipid syndrome? *Br J Dermatol*. 1999 140:131-5.
26. 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.
27. 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-in 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 atrophie blanche and livedo vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1982 7:359-363.
36. Kern AB. Atrophie 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 atrophie blanche. *Arch Dermatol.* 1986 122:380-381.
38. Sams WM. Livedo vasculitis :therapy with pentoxifyline. *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 angiodyplasia, angioneurotic edema, and variations in systemic vascular resistance. *Medical Hypotheses* 2006 66:773-775.