



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Vasculopatia livedoide[☆]

Livedoid vasculopathy



José Roberto Provenza^a, Lucas Eduardo Pedri^{a,*} e Gabriel Mesquita Provenza^b

^a Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Serviço de Reumatologia, Campinas, SP, Brasil

^b Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Serviço de Radiologia, Campinas, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 18 de setembro de 2014

Aceito em 25 de setembro de 2015

On-line em 17 de fevereiro de 2016

Introdução

A vasculopatia livedoide (VL) é uma doença cutânea recorrente crônica e dolorosa, caracterizada pela presença de lesões que se iniciam como máculas e/ou pápulas purpúreas, puntiformes ou lenticulares, nos membros inferiores (terço inferior das pernas e tornozelos), que, em seguida, geralmente, sofrem ulceração e, posteriormente, cicatrizam-se lentamente, ao longo de semanas ou meses, originam cicatrizes atróficas e nacaradas (atrofia branca), telangiectasias puntiformes, pigmentação acastanhada, acompanhadas de livedo racemoso.¹⁻³

A doença, habitualmente, instala-se bilateralmente nas pernas, provoca, frequentemente, edema no terço inferior dos membros. Acomete especialmente a faixa entre os 15 e 50 anos (média de 32) e o sexo feminino (cerca de três mulheres para cada homem).^{2,3}

O presente estudo relata um caso de uma paciente com vasculopatia livedoide que obteve excelente cicatrização das úlceras de membros inferiores após uso de anti-TNF.

Relato de caso

Paciente feminino, 60 anos, casada, comerciante. Havia 12 anos iniciara quadro de ulcerações bilaterais em pernas e pés, acompanhado de alteração de coloração, com intensa piora ao frio. Inicialmente, as úlceras eram poucas e superficiais, progressivamente aumentaram em número e profundidade. Não apresentava outra queixa sistêmica e/ou articular. Não apresentava comorbidades e não tinha antecedente familiar para doenças reumatológicas.

Ao exame físico, não apresentava alterações nos sistemas cardíaco, pulmonar e articular. Os membros inferiores (pernas e pés) apresentava-se com um livedo racemoso intenso (fig. 1), com múltiplas úlceras, infectadas, profundas, com destruição da gordura subcutânea, podia-se visualizar a musculatura (fig. 1).

Em 2010, já havia sido tratada com corticosteroides em doses que variaram de 20 a 60 mg/dia, apenas com discreta melhora e sempre com recidiva nas lesões após redução da dose. Tinha também usado associação de AAS 200 mg/dia e

[☆] Trabalho feito no Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: lucaspedri@hotmail.com (L.E. Pedri).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.09.011>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

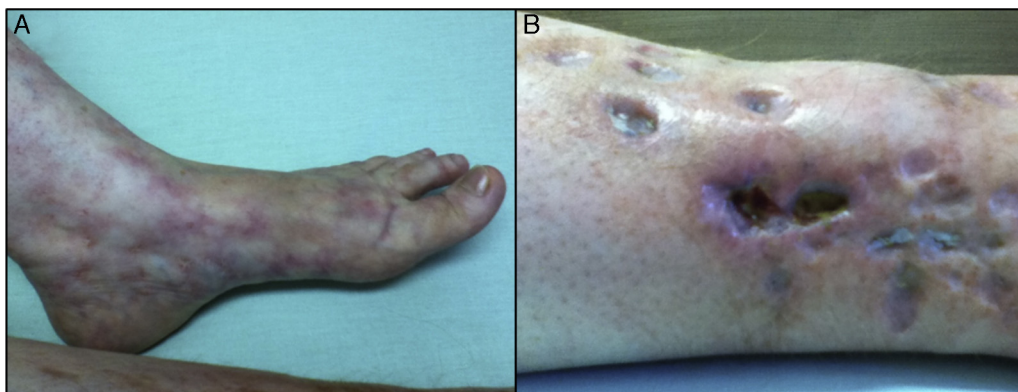


Figura 1 - Livedo racemoso em pé esquerdo e úlceras em perna direita.

pentoxifilina 800 mg/dia, sem melhora do quadro. Em 2011 usou Metotrexate 15 mg/semana, associado ao corticoide, porém sem resultado.

Na investigação laboratorial, não apresentava alterações no hemograma, na função renal, na função hepática e no sedimento urinário. As proteínas do complemento (C3 e C4) eram normais. Apresentava FAN reagente 1/320 padrão pontilhado fino. Os anticorpos anti-DNA, anti-RNP, anti-SM, anti-RO, anticardiolipina (IgM e IgG), anticoagulante lúpico, fator reumatoide e crioglobulinas eram negativos. Tinha um VHS: 25 mm e PCR: 2,4 mg/dL. Feita biopsia das úlceras com anatomopatológico que descreveu oclusão dos vasos da derme pela deposição de fibrina intravascular e trombose, associado com hialinização segmentar e proliferação endotelial, com presença de discreto infiltrado inflamatório perivascular, sugestivo de vasculopatia livedoide/atrofia branca de Milian.

Em 2012, após falha de inúmeros tratamentos, foi associado o anti-TNF Adalimumabe ao corticosteroide, com posterior redução do último. Após um ano dessa associação a paciente apresentou melhora importante das ulcerações em membros inferiores (fig. 2).

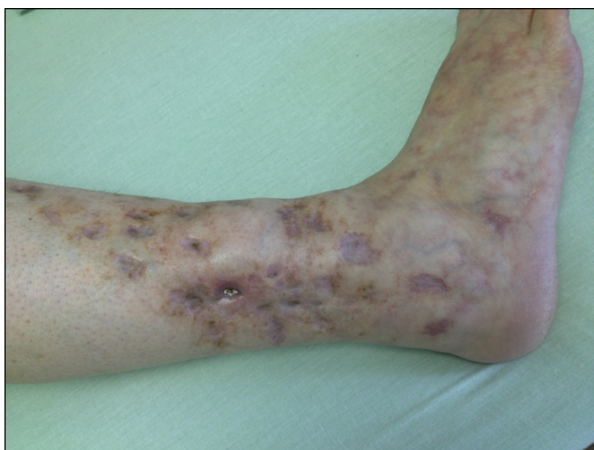


Figura 2 - Melhoria das úlceras e do livedo racemoso em perna e pé direito.

Discussão

A vasculopatia livedoide é uma doença cuja fisiopatologia não é bem compreendida. Tal fato reflete aos inúmeros sinônimos que essa doença tem, como atrofia branca de Milian, livedo vasculite, vasculite hialinizante segmentar, vasculite livedoide, livedo reticular com úlceras de verão e *purple (Painful Purpuric Ulcers with Reticular Pattern of the Lower Extremities)*.¹

Essa vasculopatia pode ser primária ou secundária. No primeiro tipo, não se encontra outra doença associada. Já a forma secundária comumente está relacionada às trombofilias (mutação do fator V de Leiden, deficiência da proteína C e/ou S, hiper-homocisteinemia, mutação do gene da protrombina), doenças do tecido conjuntivo (LES, crioglobulinemia, SAAF). Por isso, uma vez que se suspeita do diagnóstico, é importante iniciar uma investigação clínica pessoal e familiar do paciente, com particular interesse nos estados de hipercoagulabilidade e doenças inflamatórias.^{1,4} Sugere-se também excluir todas as afecções que possam determinar ulcerações reticuladas, em saca-bocado e difíceis de cicatrizar, as quais podem originar cicatrizes esbranquiçadas de aspecto estrelar (como vasculites sépticas e leucocitoclásticas).²

Além de um exame físico completo, torna-se necessária a solicitação de um hemograma completo, coagulograma, níveis de PCR, fibrinogênio, fator antinuclear, anticorpo anti-DNA, fator reumatoide, anticorpos antifosfolípidos, crioglobulinas. Além disso, o ultrassom Doppler dos membros inferiores é importante para eliminar a estase venosa crônica.⁴ Com exceção da dosagem do fibrinogênio, a paciente deste estudo fez toda a investigação sugerida.

Originalmente, essa entidade era considerada uma vasculite verdadeira, na qual as alterações isquêmico-trombóticas eram decorrentes de um processo inflamatório primário. Entretanto, muitos autores não aceitam mais esse conceito. Acredita-se atualmente que o principal mecanismo fisiopatogênico é um processo vaso-oclusivo decorrente da trombose de vasos dérmicos de pequenos e médios calibres; as alterações inflamatórias são encontradas basicamente nas lesões tardias, consistem num evento secundário. A trombose desses vasos ocorreria por múltiplas alterações na cascata

da coagulação, incluindo desde disfunção das plaquetas até defeito na produção do ativador do plasminogênio tecidual.¹⁻⁵

Além disso, a ligação entre coagulação e inflamação tem sido investigada na VL, pois a trombina ativa os receptores ativados por protease tipo 1, que nas células inflamatórias produzem mediadores inflamatórios tais como IL-6, IL-8, substâncias quimiotáticas de monócitos e moléculas de adesão e recrutam leucócitos para o meio intravascular.¹

Assim, como observado na biópsia desta paciente, na descrição histopatológica da vasculopatia livedoide é observada oclusão dos vasos da derme pela deposição de fibrina intravascular e trombo intraluminal, além de hialinização segmentar e proliferação endotelial. O infiltrado inflamatório misto perivascular (inicialmente neutrofílico e depois linfocitário) aparece em grau mínimo. A imunofluorescência direta geralmente demonstra deposição de imunoglobulinas, fibrina e componentes do complemento.¹⁻⁴

Em grande parte devido à patogênese incerta, não existe um único tratamento eficaz para essa afecção cutânea, as opções terapêuticas correntes baseiam-se em relatos de casos isolados ou séries de casos. A maioria dos tratamentos é destinada para melhorar as manifestações físicas e para aliviar a dor.⁵

Dentre o arsenal de terapia descrito na literatura têm-se agentes antiplaquetários e anticoagulantes, fibrinolíticos, vasodilatadores, fototerapia com PUVA, câmara hiperbárica, imunossuppressores (corticoides, ciclosporina, sulfasalazina, imunoglobulina). Todos esses agentes estão descritos na literatura na tentativa do tratamento das úlceras.⁵

Dentre as drogas antiplaquetárias e agentes hemorreológicos, o ácido acetilsalicílico e a pentoxifilina, respectivamente, já foram usadas com sucesso no tratamento da VL, a associação delas é um dos esquemas terapêuticos mais usados.⁵ Yang et al. relataram que 13 de 27 pacientes com VL responderam com uma combinação de cuidados locais das feridas, repouso e aspirina em baixas doses mais dipiridamol.⁶ Há um relato de caso que demonstra sucesso no tratamento da VL associado com traço falciforme com AAS.⁷ Sams et al. reportaram o uso de pentoxifilina em oito pacientes, dos quais sete tiveram melhoria importante das úlceras.⁸ A paciente deste estudo não se beneficiou da associação dessas duas drogas.

Os agentes imunossuppressores geralmente são usados para os casos recidivantes, como terapia de resgate.⁹ Entretanto, o uso do metotrexate não foi efetivo para a paciente deste estudo.

Sheinberg et al. descreveram um caso de uma paciente de 38 anos com VL, refratária ao tratamento com anticoagulantes e imunossuppressores, que obteve boa resposta após uso do Rituximabe. Esses autores relatam que apesar de etiologia desconhecida, a LV se correlaciona fortemente com

doenças complexas imunes e sua histologia apresenta consistentemente infiltrados inflamatórios, os linfócitos B podem estar implicados na patogênese dessa doença, entretanto são necessários novos estudos.¹⁰ Neste relato, obtivemos sucesso na cicatrização das úlceras após uso do Adalimumabe. Para o nosso conhecimento, este é o primeiro relato que demonstra tratamento da VL com anti-TNF.

O fator de necrose tumoral (TNF) contribui para o desenvolvimento de trombose, visto que estimula a expressão do fator tecidual pelas células endoteliais (ativador da via extrínseca da coagulação) e da trombomodulina (potente inibidor da coagulação).¹¹ Assim, o Adalimumabe, que é um anticorpo monoclonal humano contra o fator de necrose tumoral, pode diminuir a formação de trombos de vasos dérmicos, participar ativamente na fisiopatologia da vasculopatia livedoide e propiciar uma nova perspectiva de tratamento.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Hairston BR, Davis MDP, Pittelkow MR, Ahmed I. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol*. 2006;142:1413-8.
2. Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, Valente NYS, Aoki V, de Carvalho JF, et al. Vasculopatia livedoide: uma doença cutânea intrigante. *An Bras Dermatol*. 2011;86:961-77.
3. Zanini M, Bertino D, Wulkan C, Ito L. Vasculite ou vasculopatia livedoide? *An Bras Dermatol*. 2003;78:755-7.
4. Khenifer S, Thomas L, Balme B, Dalle S. Livedoid vasculopathy: thrombotic or inflammatory disease. *Clin Exp Dermatol*. 2009;35:693-8.
5. Gonzalez-Santiago TM, Davis MDP. Update of management of connective tissue diseases: livedoid vasculopathy. *Dermatol Ther*. 2012;25:183-94.
6. Yang LJ, Chan HL, Chen SY, Kuan YZ, Chen MJ, Wang CN, et al. Atrophie blanche. A clinicopathological study of 27 patients. *Changcheng Yi Xue Za Zhi*. 1991;14:237-45.
7. El Khoury J, Taher A, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Livedoid vasculopathy associated with sickle cell trait: significant improvement on aspirin treatment. *Int Wound J*. 2012;9:344-7.
8. Sams WM Jr. Livedo vasculitis. Therapy with pentoxifylline. *Arch Dermatol*. 1988;124:684-7.
9. Poletti ED, Sandoval NRM, González JLM, Torres AS. Vasculopatia livedoide: significado actual. *Comunicación de dos casos. Dermatología Rev Mex*. 2008;52:175-81.
10. Zeni P, Finger E, Scheinberg MA. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant livedoid vasculopathy. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1055-6.
11. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.