

Livedo Vasculitis

Потпук. прим. mg sc. med. Радош Д. Зечевић

Војномедицинска академија, Клиника за кожне и полне болести, Београд

Приказујемо двадесет једној болесника са ливедо васкулитисом. Дијагноза је постављена на основу клиничкој, хистохистолошкој и директној имунофлуоресцентној налаза. Већину болесника су чиниле жене (2:1) у доби до 30 година. Изузев два болесника са хроничном венском инсуфицијенцијом, остали припадају групи идиопатској – примарној ливедо васкулитиса. Сви су боловно реаговали на терапију бензодиазепином, диклофенаком и ацетилсалицилном киселином. Неопходно је истаћи разлику према "правом" васкулитису коже који захтева агресивнију терапију.

Кључне речи: кожа, васкуларне болести; васкулитис; дијагноза, диференцијална; крвна слика; крв, хемијске анализе; fluorescentна antitela, директна техника.

Увод

Први је Milian описао ливедо васкулитис (ЛВ) 1929. године као *atrophie blanche en plaque* (1, 2). Сматрао је да је болест манифестација сифилиса (2). *Atrophie blanche* (француски) значи "бела атрофија" и изведен је из клинички увек присутних, попут слоноваче белих атрофичних ожиљака на кожи екстремитета (1).

ЛВ је најчешће идиопатски – примарни (3). Групу секундарног ЛВ чине они са хроничном венском инсуфицијенцијом без придружене артеријске инсуфицијенције (4), атеросклерозом, системском болести везивног ткива (системски еритемски лупус, реуматоидни артритис), диспротеинемијом (макроглобулинемија, криоглобулинемија), *Raunaud*-овим феноменом, акроцианозом и васкулитисом, ендокриним и неуролошким болестима, опструктивном болести артеријских крвних судова, реакцијом на лек, стањима са хипервискозношћу, хипертензијом и лимфомом (1, 2).

Примарни ЛВ обично се јавља код млађих жена и жена средње доби. Карактерише се болним улцерацијама на кожи ногу (1, 2, 5), које почињу као пурпуричне папуле и/или плоче, а зарастају атрофичним ожиљком. Обично су присутне телангијектазије и хиперпигментације околне коже. Клинички налаз чине пурпуричне промене, чворићи и улкуси који су обично прекривени есхаром и окружени еритемом. Пре улцерације код око 50% болесника присутан је и едем ноге. Када зара-

сту улцерације, застају бели, попут слоноваче глатки, звездасти ожиљци око којих је кожа хиперпигментована са телангијектазијама (*atrophie blanche*). Улцерације се углавном налазе на доњим трећинама подколеница, скочним зглобовима и дорзуму стопала. Болест је хроничног тока са егзацербацијама за време лета и зиме.

Етиологија је нејасна, што је резултирало различитим називима: ливедо или ливедоид васкулитис, *atrophie blanche*, ливедо ретикуларис са летње/зимским улцерацијама, сегментни хијалинизирајући васкулитис.

Узрок и прецизан патофизиолошки механизам нису познати. Може бити присутан дефект у фибринолитичком систему, а описивани су и поремећаји адхезивности тромбоцита (2). Депозити фибриноидног материјала у крвним судовима дерма и око њих, што је редован хистолошки налаз, са секундарним исхемијским променама упућују на тромбооклузивни процес. Код здравих се ови "огртачи" фибриноидног материјала око крвних судова не налазе (4). Фактори који могу покренути одлагање фибрина су: дефект у синтези активатора ткивног плазминогена и простаглицлина од стране ендотелних ћелија, поремећај функције тромбоцита или еритроцита, поремећај коагулације и фибринолизе, вазоспазам и повишење хидростатског притиска. Једна од хипотеза претпоставља да услед повишеног хидростатског притиска долази до "цурења" фибриногена из крвног суда и формирања перикапиларног фибриноског слоја, што

доводи до стварања дифузионе баријере за кисеоник и хранљиве материје са последичном хипоксијом и улцерацијама (4). Нема специфичног теста за доказивање болести.

Патохистолошки налаз: повећан број дилатираних капилара; крвни судови средњег дерма су залебљављени са или без лимфоцитног инфилтрата околно; виде се и фокуси са хијалином некрозом и артериоларним тромбозама. Могу се видети и хеморагије и пролиферација нових крвних судова. Директним имунофлуоресцентним (ДИФ) прегледом налазе се депозити имуноглобулина (Ig) М (3) и фибрина (4) у зиду и око зида крвних судова, а могу се наћи и депозити IgА и С3 (3) у зиду крвних судова, што сугерише имунокомплексну етиологију.

Диференцијалнодијагностички треба искључити све факторе који могу довести до улцерација на кожи потколеница и стопала. Дијагноза ЛВ се поставља искључивањем придружене болести!

За лечење се препоручује: дипиридамо, пентоксифилин, ниске дозе ацетилсалицилне киселине (1, 6) и хепарин (3). Ако је у питању секундарни ЛВ, треба лечити основну болест. Локална терапија подразумева облоге са физиолошким раствором и антисептике. Системска терапија укључује средства која отежавају агрегацију тромбоцита, лекове који индукују фибринолизу, никотинску киселину, инфузије декстрана, пентоксифилин, нифедипин, хепарин, лекове који блокирају симпатикус (5). Ниске дозе даназола, 200 mg/дан или 4 mg/kg (има фибринолитичко дејство) у току 4-8 недеља довеле су до ремисије код два болесника (3). Сулфасалазин 1 g три пута дневно, у времену од три месеца, је код два болесника довео до зарастања улцерација (7). Инфузије простациклина 2 mg/kg/min током 6 сати дневно, у току 10 дана, а потом интермитентно једном недељно у току три недеље довеле су до зарастања улцерација (8). Ниске дозе активатора ткивног плазминогена (10 mg iv у току 14 дана) довеле су, код пет од шест болесника, до потпуног зарастања до тада, на разну терапију, резистентних улцерација (9). Могуће је и хируршко лечење у виду симплектомије или ексцизије промене са трансплантацијом коже (7). Као мера превенције се предлаже утопљавање.

Не постоје велике контролисане студије о терапијским модалитетима. Болест је хроничног тока са повременим погоршањима.

Методe

У студију је укључен 21 болесник код којих је, у периоду од 1984. до 1997. година, у Клиници за кожне и полне болести Војномедицинске академије клинички, хистолошки и/или ДИФ прегледом постављена дијагноза ливедо васкулитиса. Значајно више је било жена - 14, животне доби од 14 до 50 (просечно 24 године); мушкараца седам, животне доби од 18 до 59 (просечно 25,2 године). Почетак болести се кретао од 8. до 58. године живота (просечно 21 година). Средње време трајања болести пре постављања дијагнозе било је од два месеца до 16 година (просечно 3,5 године). Код свих болесника је лабораторијским и другим анализама искључено присуство неке системске болести везивног ткива. Већина болесника - 19, припада групи примарног - идиопатског ЛВ, док су код два болесника верификовани знаци хроничне венске инсуфицијенције на доњим екстремитетима. Интересантно је да су обојица били мушкарци са каснијим почетком болести, један у 36, а други у 58. години живота. Ни један мушки болесник није имао знаке ретикуларис који је верификован код шест болесница (42,85% болесница или 28,57% од укупног броја анализираних болесника) узраста од 16. до 24. године живота. Једна болесница је имала и стероидни дијабетес због дугогодишње терапије пронизолоном. Код свих болесника рађени су: седиментација еритроцита, комплетна крвна слика, биохемизам периферне крви, антинуклеарна антитела (ANA), вредности имуноглобулина G, A и M у серуму, комплемент - C3 и C4, преглед урина, лупус хелије, VDRL, а код девет болесника и криоглобулини и циркулишући имунски комплекси. Код два болесника рађена су и антикардиолипинска и антицитоплазматска антитела. У учињеним лабораторијским анализама није било испада.

Резултати

Збирни клинички налаз је приказан у табели 1.

Табела 1

Клинички налаз код 21 болесника са ливедо васкулитисом

Симптоми и знаци	Број болесника
Типичне промене на кожи	21
- доњи екстремитети	21
- горњи екстремитети	0
Идиопатски ливедо васкулитис	
- са ливедо ретикуларис	6
- без ливедо ретикуларис	13
Секундарни ливедо васкулитис	
- са венском инсуфицијенцијом	2
- са системском болешћу везивног ткива	0

До погоршања болести долазило је лети код шест болесника, а након излагања хладноћи код 15 болесника. Сви болесници код којих је регистрован ливедо ретикуларис су били међу ових петнаест.

Бол је осећало 14 болесника, док се седам жалило на осећај свраба.

Седам болесника је претходно лечено системски кортикостероидима дуже време, а један болесник је добијао и 150 mg циклофосфамида дневно.

Болест је верификована хистолошки код свих болесника. ДИФ прегледом исечка ледиране коже регистровани су депозити фибриногена и IgM у зиду и око зида крвних судова површног дерма.

Дискусија

Евидентна је извесна конфузија у литератури када је у питању овај синдром. Налазимо га под различитим именима: *atrophie blanche*, *livedo vasculitis*, *livedoid vasculitis*, ливедо ретикуларис са улцерацијама, сегментни васкулитис са хијалинизацијом, летње и/или зимске улцерације и од скора описни акроним PURPLE (*Painful Purpuric Ulcers with Reticular Pattern of Lower Extremities* – болне пурпурне улцерације са изгледом мреже на доњим екстремитетима) (10). Једни ЛВ сматрају васкулопатијом са тромбозом унутар ситних крвних судова (10), док је по другима реч о васкулитису малих крвних судова; одликује га хиперкоагулабилност, у подгрупи, заједно са васкулитисом у антикардиолипном синдрому, тромбоцитози, криоглобулинемији и сепси (5).

Клинички и хистолошки налаз, као и терапија битно се разликују у односу на класични васкулитис. Хипотеза о васкуло-оклузивној патогенези, с обзиром на одсуство леукоцитоклазије, на редовно присутан налаз микротромбоза у крвним судовима дерма и повремено регистроване поремећаје коагулације је све прихватљивија.

У групи болесника које смо описали убедљива је преминација млађих особа женског пола са типичним променама на кожи које су биле постављене увек на доњим екстремитетима. Само код два болесника била је придружена хронична венска инсуфицијенција, док су остали, њих деветнаест, чинили групу тзв.

идиопатског или примарног ЛВ. Ливедо ретикуларис је уочен код свега 28,57% болесника, што је мање него код других аутора. Сви са ливедо ретикуларис су показивали преосетљивост (долазило је до погоршања болести) након излагања хладноћи. За разлику од других аутора (10), у групи болесника које смо описали нисмо нашли присуство АНА, циркулишућих имунских комплекса или антикардиолипинских антитета. Ни један од описаних болесника није имао било какве испале у учињеној лабораторији.

Неопходан је пажљив клинички и хистолошки, а када је то могуће, и директни имунофлуоресцентни преглед ових болесника. Карактеристичан клинички и ДИФ налаз, уз одсуство леукоцитоклазије на хистолошким пресецима, као и одсуство лабораторијских испала говоре за ЛВ.

Описали смо ове болеснике у жељи да истакнемо да се ради о, иако хроничном, али у суштини бенижном обољењу које не изискује агресивну системску терапију кортикостероидима или цитостатикама.

Закључак

Atrophie blanche је јасно дефинисан клиничко-патолошки ентитет. Карактерише се болним улцерацијама на ногама које зарастају формирајући беле, звездасте ожиљке са хиперпигментованом околном кожом и телангијектазијама. Болест се значајно чешће јавља код жена млађе животне доби. Хистолошка карактеристика су хијалиним тромбом оклудирани крвни судови средњег дела дерма без значајне инфламације. ЛВ сматрамо васкулопатијом без јасних клиничких, хистолошких и имунолошких карактеристика васкулитиса. Да бисмо препознали ЛВ неопходан је пажљив клинички преглед и хистолошка, а где је могуће, и директна имунофлуоресцентна дијагностика. Болест је неопходно развојити према "правом" васкулитису коже. ЛВ нема познатог лабораторијског или имунолошког маркера. Лечење треба спроводити препаратима који смањују агрегацију тромбоцита, индукују фибринолизу, препаратима никотинске киселине, инфузијама декстрана, пентоксифилином, нифедипином, хепарином, ниским дозама даназола.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kwok CY, Cheong WK.* Atrophie blanche – a special form of vasculopathy. *Singapore Med J* 1997; 38: 123–4.
2. *Coffman JD.* Livedo reticularis. In: *Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF*, editors. *Dermatology in general medicine.* New York: McGraw-Hill; 1993. p. 2090–1.
3. *Hsiao GH, Chiu HC.* Livedoid vasculitis. Response to low-dose danazol. *Arch Dermatol* 1996; 132: 749–51.
4. *Brakman M, Faber WR, Kerckhaert JA, Kraaijenhagen RJ, Hart HC.* Immunofluorescence studies of atrophie blanche with antibodies against fibrinogen, fibrin, plasminogen activator inhibitor, factor VIII-related antigen, and collagen type IV. *Vasa* 1992; 21: 143–8.
5. *Gibson LE, Daniel Su WP.* Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 1097–113.
6. *Elisaf M, Nikou-Stefanaki S, Drosos AA, Moutsopoulos HM.* Atrophie blanche. Clinical diagnosis and treatment. *Ann Med Interne (Paris)* 1991; 142: 415–8.

7. *Gupta AK, Goldfarb MT, Voorhees JJ.* The use of sulfasalazine in atrophie blanche. *Int J Dermatol* 1990; 29: 663-5.
8. *Hoogenberg K, Tupker RA, van Essen LH, Smit AJ, Kallenberg CGM.* Successful treatment of ulcerating livedo reticularis with infusions of prostacyclin. *Br J Dermatol* 1992; 127: 64-5.
9. *Klein KK, Pittelkow MR.* Tissue plasminogen activator for treatment of livedoid vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 923-33.
10. *Papi M, Didona B, De Pita O, Silvestri L, Ferranti G, Gantcheva M, et al.* PURPLE (atrophie blanche): clinical, histological and immunological study of twelve patients. *J Eur Acad Dermatol Vennol* 1997; 9: 129-33.

Рад је примљен 10. III 2000. год.

Abstract

Zečević RD. *Vojnosanit Pregl* 2001; 58(3): 263-266.

LIVEDOID VASCULITIS

Twenty one patients with livedoid vasculitis are presented. Diagnosis was based on the clinical, histopathologic and direct immunofluorescent findings. The majority of patients were women (2:1), aged up to 30 years. Except for two patients with chronic venous insufficiency, the rest were with idiopathic-primary livedoid vasculitis. They all reacted favorably to the therapy with pentoxifylline, dipyridamole and acetylsalicylic acid. It is necessary to observe the difference to the "real" vasculitis of the skin, which requires more aggressive therapy.

Key words: skin diseases, vascular; vasculitis; diagnosis, differential; blood cell count; blood chemical analysis; fluorescent antibody technique, direct.