

VASCULITE LIVEDÓIDE EM DOENTE COM SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

S Serra*, M João Saavedra**, M João Salvador***, J Pedro Reis****, A Malcata*****

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, 30 anos de idade, internado por dor e cianose recorrente dos dedos dos pés, com um ano de evolução. Associadamente apresentava também lesões purpúricas nas regiões maleolares externas, bilateralmente, uma delas ulcerada. A existência de anticorpos anticardiolipina associado a achados histológicos de trombose intraluminal nos vasos da derme na biópsia cutânea dos dedos dos pés, permitiu estabelecer o diagnóstico de Síndrome antifosfolípido. As alterações cutâneas descritas têm a designação de Vasculite Livedóide.

Palavras-chave: Síndrome Antifosfolípido; Úlcera Cutânea; Vasculite Livedóide.

Abstract

The authors present a clinical case of a 30 year old male patient admitted to the hospital for recurrent cyanosis and feet pain lasting for one year. In addition he presented bilateral purpuric lesions in the lateral maleolar region, one of which with ulceration. The finding of anticardiolipin antibodies associated with intraluminal thrombosis in the dermal vessels, allowed to conclude for Antiphospholipid syndrome. The cutaneous changes identified are named livedoid vasculitis.

Keywords: Antiphospholipid Syndrome; Cutaneous ulcer; Livedoid Vasculitis.

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

**Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte EPE, Hospital da Santa Maria, Lisboa

***Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

****Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia, Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

*****Chefe de Serviço, Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Introdução

O Síndrome antifosfolípido é uma doença auto-imune caracterizada por trombose vascular recorrente e/ou morbilidade gestacional, associada à presença de títulos elevados de anticorpos antifosfolípidos.

A Vasculite livedóide é uma vasculopatia oclusiva de pequenos vasos da derme, idiopática, ou mais frequentemente secundária a estados de hipercoagulabilidade, como o Síndrome antifosfolípido. A apresentação clínica mais comum consiste no aparecimento de lesões cutâneas purpúricas, com localização mais frequente nos membros inferiores, e que depois evoluem para úlceras e placas cicatriciais atróficas brancas. O diagnóstico é confirmado pela histologia que evidencia trombose intraluminal dos pequenos vasos da derme.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 30 anos, raça branca, casado, natural e residente em Leiria, fotógrafo profissional. Em Junho de 2007, inicia quadro de dor e cianose de todos os dedos dos pés, sobretudo nas zonas periungueais, por vezes com sensação de calor e ardor local. Referia dor intensa, contínua, com vários despertares nocturnos, agravamento com o ortostatismo e alívio com o decúbito, condicionando marcada impotência funcional na marcha. Objectivamente apenas notava cianose das polpas dos dedos dos pés, sem noção de tumefacção ou outra alteração. A evolução do quadro era por surtos, de início súbito, sem factor desencadeante aparente, de duração variável (3-20 dias), autolimitados, com resolução espontânea. Os períodos intercríticos, geralmente não superiores a 2 semanas, eram assintomáticos.

Negava agravamento da dor ou limitação à mobilização dos dedos dos pés, bem como queixas em qualquer outra articulação. Negava igualmente qualquer queixa sistémica coincidentes com o início do quadro clínico referido. Nos antecedentes

personais referia psoríase desde a infância, hepatite auto-imune assintomática desde 2004, medicada com Azatioprina 100 mg/dia (1,4 mg/Kg/dia), e presença de anticorpos anticardiolipina positivos desde 1998.

Nos antecedentes familiares o pai falecera aos 49 anos, por Síndrome antifosfolípido catastrófico com múltiplas trombozes venosas e arteriais – trombozes venosas profundas, tromboembolia pulmonar, trombose das veias renais, Acidente vascular cerebral (AVC), Enfarte agudo do miocárdio (EAM).

Por indicação do seu médico assistente, em Setembro de 2007, inicia ácido acetilsalicílico 100 mg, id, sem melhoria parcial do quadro clínico. É encaminhado para a Consulta de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, e em Fevereiro de 2008, é internado no nosso Serviço, encontrando-se em crise na altura, desta vez com início um mês antes, motivando absentismo laboral. Ao exame objectivo apresentava-se com bom estado geral, apirético, normotenso, pulsos periféricos palpáveis e simétricos nos quatro membros, psoríase vulgar nos cotovelos, joelhos e terço inferior dos membros inferiores, sem adenopatias palpáveis ou alterações ao exame toraco-abdominal. Era visível um eritema violáceo nas polpas dos dedos dos pés, com ligeira dor à pressão local, e máculas acastanhadas dispersas no terço inferior da perna e regiões maleolares, sugestivas de púrpura cicatricial (Figuras 1A, 1B e 2). Ainda sobre os maléolos externos, bilateralmente, existiam lesões activas de púrpura, uma delas ulcerada (Figura 3). Sem alterações ao exame reumatológico.

Analicamente apresentava trombocitopenia de 96 g/L, não confirmada pelo esfregaço sanguíneo (pseudotrombocitopenia), com restante hemograma, velocidade de eritrosedimentação, bioquímica completa com proteína c reactiva (PCR), normais. Sumária de urina, fracções do

complemento (C3 e C4) normais e factor reumatóide ausente. Proteinograma electroforético com hipergamaglobulinémia policlonal e imuno-electroforese normal. Serologias para hepatite B, C e Vírus da imunodeficiência humana (VIH) negativas.

Anticorpos antinucleares (ANA) positivos (+++), com padrão granular fino denso, anti-SSA positivo moderado (+), com restantes ENA negativos; Acs anti-músculo liso (+++), anticorpos anticitoplasma neutrofílico citoplasmáticos (ANCA-c) (+++), com proteinase 3 negativa e Anti-cardiolipinas IgG (>120 U/ml) e Anti-B2 glicoproteína I IgG (>200 U/ml), positivos. Anticoagulante lúpico e estudo das trombofilias (proteínas C e S, factor V de Leiden, antitrombina III, homocistinémia, crioglobulinas, entre outros) sem alterações. Capilaroscopia normal. As radiografias do tórax e pés, electrocardiograma, ecocardiograma, ecografia abdominal, eco-doppler dos membros inferiores, Tomografia axial computadorizada (TAC) seios nasais, TAC torácica e Angio-TAC abdominal não revelaram alterações.

Realizou biópsia cutânea das áreas afectadas, polpas dos dedos e lesões purpúricas maleolares. A primeira revelou vasos de lúmen obliterado na derme superficial e média, alterações compatíveis com vasculite livedóide (Figura 4). A segunda foi negativa para o estudo da imunofluorescência e evidenciou sobretudo extravasamento de glóbulos vermelhos na derme superficial, sugestivo de púrpura, sem leucocitoclasia (Figura 5).

Interpretando o achado de vasculite livedóide como uma manifestação de microtrombose, foi assumido o diagnóstico de Síndrome antifosfolípido

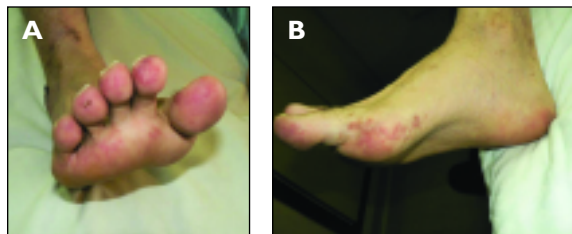


Figura 1. Eritema violáceo nas polpas dos dedos (1A) e face plantar dos pés (1B).



Figura 2. Lesões cicatriciais e activas de púrpura.



Figura 3. Úlcera no maléolo externo da perna direita.

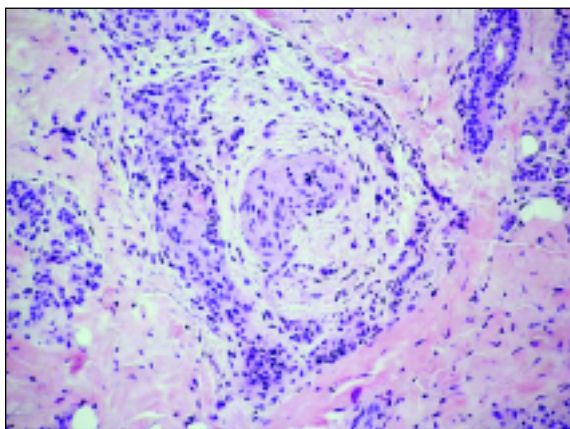


Figura 4. Biópsia cutânea das polpas dos dedos – vasos de lúmen obliterado na derme superficial e média.

do. Inicia tratamento com Enoxaparina em doses terapêuticas – 1 mg/Kg, 2 vezes por dia, com melhoria das queixas algícas dos dedos dos pés e do eritema violáceo, mas sem efeito na cicatrização da úlcera maleolar, que se mantinha muito dolorosa. Foi pedida a colaboração dos colegas da Dermatologia que recomendaram o uso de pentoxifilina endovenosa na dose de 100 mg, três vezes por dia, tendo-se verificado melhoria franca da cicatrização da úlcera a partir da 2ª semana de tratamento. À 2ª semana de tratamento com enoxaparina, é adicionada a Varfarina na dose de 5mg/dia, para manutenção do INR entre 2,5 e 3, e suspendida a enoxaparina uma semana depois. Teve alta medicado com Pentoxifilina oral, 400 mg, 3 vezes por dia, e Varfarina 5 mg, uma vez ao dia. Dois meses depois, a úlcera encontrava-se cicatrizada, sob a forma de uma placa branca atrófica (Figura 6).

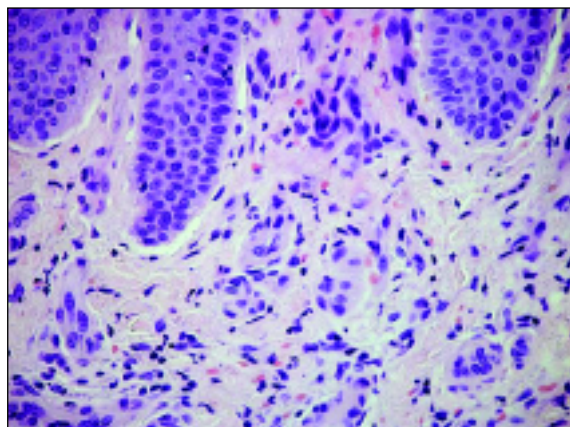


Figura 5. Biópsia cutânea das lesões purpúricas maleolares – extravasamento de glóbulos vermelhos na derme superficial.



Figura 6. Úlcera maleolar cicatrizada, sob a forma de uma placa branca atrófica.

Discussão

O Síndrome antifosfolípido (SAF), primeiro descrito por Hughes, Harris e Gharavi, em 1986, é uma doença trombofílica adquirida em que autoanticorpos são produzidos contra uma variedade de fosfolípidos e proteínas ligantes de fosfolípidos. Segundo os consensos internacionais dos critérios de classificação do SAF (1999 e 2006), define-se SAF definitivo como a persistência de altos títulos de anticorpos antifosfolípidos associados a história de trombooses arteriais e/ou venosas, ou morbidades gestacionais recorrentes¹. Podem também estar associadas outras manifestações clínicas não trombóticas, não incluídas nos critérios de classificação, tais como livedo reticularis, trombocitopenia, anemia hemolítica e doença valvular

cardíaca².

É uma das poucas trombofilias que pode afetar simultaneamente o território venoso ou arterial³, bem como pequenos ou grandes vasos, condicionando diferentes apresentações clínicas⁴.

As trombozes venosas são mais frequentes do que as arteriais³, sendo a trombose venosa profunda dos membros inferiores a mais frequente do primeiro grupo e, os enfartes/acidentes isquémicos transitórios do sistema nervoso central, os mais frequentes do segundo grupo⁴.

Uma grande variedade de manifestações dermatológicas têm sido descritas associadas ao SAF, podendo ocorrer como primeiro sinal da doença. Estas incluem o livedo reticularis, vasculite necrotizante, vasculite livedóide, tromboflebite, ulceração e necrose cutânea, máculas eritematosas, púrpura, equimoses, nódulos cutâneos e, hemorragias subungueais. Numa série de 200 doentes com SAF foram descritas manifestações cutâneas em cerca de 49% dos casos, sendo o livedo reticularis a mais frequente⁵.

O doente apresentado neste caso clínico tem anticorpos antifosfolípidos positivos desde 1998, mantendo-se assintomático até 2008, altura em que surge com lesões cutâneas sugestivas de vasculite livedóide.

A vasculite livedóide, originalmente descrita por Bard e Winkleman em 1967, tem tido várias designações entre as quais: vasculite hialinizante segmentar, atrofia branca, livedo reticularis com ulcerações no Verão/Inverno, vasculite tipo hipersensibilidade, e mais recentemente o acrónimo PURPLE (painful purpuric ulcers with reticular pattern of the lower extremities)⁶. É uma doença rara, cujo mecanismo fisiopatológico subjacente parece envolver um processo vaso-oclusivo dos pequenos vasos da derme, mediado por distúrbios locais ou sistémicos da coagulação ou da fibrinólise⁶. Pode ser idiopática ou mais frequentemente estar associado a estados de hipercoagulabilidade, como défice de proteína C ou antitrombina III, factor V de Leiden, hiperhomocisteinémia, crioglobulinémia, anticorpos antifosfolípidos, entre outros⁷.

Atinge preferencialmente indivíduos jovens e de meia-idade, com um *ratio* de sexo masculino:feminino de 1:3. Clinicamente caracteriza-se por aparecimento de máculas purpúricas dolorosas localizadas mais frequentemente nos membros inferiores, sobretudo regiões maleolares, que rapidamente ulceram. Estas úlceras podem ser persistentes, mas geralmente cicatrizam lentamente em

3-4 meses, produzindo uma cicatriz branca de forma estrelada, lisa, rodeada de telangiectasias e hiperpigmentação. Embora a atrofia branca seja consequência das lesões da vasculite livedóide, não é patognomónica desta doença, podendo ocorrer em associação a outras condições como dermatite de estase e doenças do colagénio^{7,8}. O curso da doença é geralmente crónico, com exacerbações sazonais e recorrências.

Histologicamente, as lesões iniciais caracterizam-se por deposição de fibrina na parede dos pequenos vasos da derme superficial e profunda, sobretudo vénulas pós-capilares, e formação de trombos no interior do lúmen com extravasamento de glóbulos vermelhos para a derme circundante. A inexistência de infiltrado inflamatório perivascular ou leucocitoclasia argumentam contra um processo vasculítico, pelo que a designação de vasculopatia livedóide seria preferível⁶⁻⁸.

O tratamento da vasculite livedóide é difícil, não havendo estudos controlados. As opções terapêuticas desta situação baseiam-se, em grande medida em relatos de casos e séries de casos, devendo a escolha do tratamento ser individualizado. Os fármacos mais usados são a aspirina, outros antiagregantes plaquetares, heparina subcutânea ou a pentoxifilina⁷. Quando estas opções falham, o tratamento torna-se mais problemático. Existem relatos de casos de melhoria clínica com esteróides anabolizantes (danazol, stanozolol), activador tecidual do plasminogénio, nifedipina, sulfasalazina, ketanserina, imunoglobulina endovenosa, corticosteróides, PUVA ou varfarina^{7,8}.

Na opinião de alguns autores⁹, o tratamento com drogas antiplaquetares raras vezes resulta em remissão completa, sendo a heparina de baixo peso molecular e a varfarina mais frequentemente eficazes na resolução completa do quadro. Estando subjacente à vasculite livedóide um processo trombo-oclusivo, haverá indicação de tratamento futuro, de manutenção, com varfarina (INR 2-3), tal como se se tratasse de outra manifestação trombótica.

No presente caso clínico iniciou-se tratamento com enoxaparina de baixo peso molecular, que foi inicialmente insuficiente na resolução da úlcera, pelo que foi adicionada a pentoxifilina, com sucesso. Após melhoria do quadro clínico, optou-se por iniciar a varfarina, tratamento que mantém até à data, sem evidência de recorrência clínica.

Com a apresentação deste caso, pretende realçar-se uma forma de apresentação clínica invulgar

do Síndrome antifosfolípido cujo estudo histológico cutâneo teve importância crucial para o seu correcto diagnóstico.

Correspondência para

Sara Serra
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra
E-mail: saramserra@hotmail.com

Referências

1. Baker WF, Bick RL. The Clinical Spectrum of Antiphospholipid Syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 33-52.
2. Erkan D, Lockshin M. New Treatments for Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2006; 32: 129-148.
3. Santor JEA, Galiana LI, Paredes GP. Síndrome antifosfolípido, estado actual. *An Med Interna (Madrid)* 2007; 24: 242-248.
4. Gibson GE, Su WPD, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997; 36: 970-980.
5. Asherson RA, Francès C, Iaccarino L et al. The antiphospholipid antibody syndrome: diagnosis, skin manifestations and current therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 46-51.
6. Acland KM, Darvay A, Wakelin SH, Russell-Jones R. Livedoid vasculitis: a manifestation of the antiphospholipid syndrome? *British Journal of Dermatology* 1999; 140: 131-135.
7. Weinstein S, Piette W. Cutaneous Manifestations of Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 67-77.
8. Browning CE, Callen JP. Warfarin Therapy for Livedoid Vasculopathy Associated With Cryofibrinogenemia and Hyperhomocysteinemia. *Arch Dermatol* 2006; 142: 75-78.
9. Francès C, Barete S. Difficult Management of Livedoid Vasculopathy. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1011.
10. Callen JP. Livedoid Vasculopathy: What It Is and How the Patient Should Be Evaluated and Treated. *Arch Dermatol* 2006, 142: 1481-1482.