

Livedo waskulopatia

Livedo vasculopathy

Katarzyna Żórawicz

Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliński

Przegl Dermatol 2012, 99, 587–594

SŁOWA KLUCZOWE:

livedo vasculitis, atrophie blanche, waskulopatia.

KEY WORDS:

livedo vasculitis, atrophie blanche, vasculopathy.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. med. Katarzyna Żórawicz
Klinika Dermatologiczna
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-005 Warszawa
e-mail:
katarzyna.zorawicz@gmail.com

STRESZCZENIE

Livedo waskulopatia (ang. *livedo vasculopathy*) to przewlekła, nawracająca choroba drobnych naczyń, zajmująca skórę dystalnych części kończyn dolnych. Klinicznie objawia się występowaniem sinych plam i grudek, które przekształcają się w bolesne owrzodzenia, z następczym tworzeniem białych, gwiaździstych blizn (fr. *atrophie blanche*). Patogeneza choroby nie jest do końca poznana. Podejrzewana jest etiologia zakrzepowo-zatorowa oraz zapalna. W badaniu histopatologicznym opisuje się proliferację śródbłonna oraz zamknięte przez złogi włóknika naczynia o odcinkowo zeszkliwiałych ścianach. W badaniu metodą bezpośredniej immunofluorescencji można stwierdzić złogi immunoglobulin, włóknika i składowych dopełniacza w ścianach naczyń. Jeżeli obraz kliniczny i histopatologiczny nasuwa podejrzenie *livedo* waskulopatii, należy przeprowadzić badania w kierunku zaburzeń krzepnięcia. Nie ma obecnie jednoznacznej opinii co do optymalnej metody leczenia.

ABSTRACT

Livedo vasculopathy is a chronic, recurrent disease of small blood vessels, localized on the distal parts of lower extremities. It is clinically characterized by purpuric macules and papules that progress to painful ulcerations which heal leaving white-coloured, asteroid-shaped scars (*atrophie blanche*). The etiopathogenesis of the disease is still unclear. Thrombo-embolic or inflammatory etiology is suspected. Histopathology manifests endothelial proliferation, thrombotic occlusion and segmental hyalinosis of blood vessels. Immunopathology shows depositions of immunoglobulins, fibrin and complement in vessel walls. If clinical and histopathological features suggest the diagnosis, there is a need to carry out a screening for coagulation disorders. The optimal treatment has not been determined.

WPROWADZENIE

W piśmiennictwie anglojęzycznym *livedo* waskulopatia (ang. *livedo vasculopathy* – LV) nosi także nazwy:

livedoid vasculitis, segmental hyalinizing vasculitis, atrophie blanche, livedo reticularis with summer or/and winter ulcerations, PURPLE – painful purpuric ulcers with reticular pattern of the lower extremities [1–4].

RYS HISTORYCZNY

Pierwsze wzmianki o atrofii skórnej związanej według Miliana z zakażeniem gruźlicą lub kiłą, w których opisywano bolesne owrzodzenia na kończynach dolnych w sąsiedztwie porcelanowo-białych, gwiazdzistych blizn, pochodzą z 1929 roku [5].

W 1950 roku Degos i Nelson użyli terminu *atrophie blanche*, aby określić zmiany zanikowe powstałe w wyniku gojenia się owrzodzeń na kończynach dolnych oraz okluzji naczyń przez złogi włóknika stwierdzanej w badaniu histopatologicznym [według 6]. Pięć lat później Feldaker i wsp. zaproponowali nazwę *livedo reticularis with ulcerations* [7], a w 1967 roku Bard i Winkelmann [8] wprowadzili nazwę *livedo vasculitis* dla grupy pacjentów z *atrophie blanche* i bolesnymi owrzodzeniami na stopach i podudziach powstałymi w przebiegu zapalenia naczyń ze szkliwieniem ich ścian.

W 1970 roku w piśmiennictwie pojawia się nazwa *segmental hyalinizing vasculitis* z uwagi na charakterystyczny obraz histopatologiczny obejmujący złogi włóknika, immunoglobulin, składowych dopełniacza w zeszkliwiałych ścianach naczyń u pacjentów ze współistniejącymi zmianami o charakterze owrzodzeń i *livedo* [1, 6, 8, 9].

Obecnie tego typu zmiany są najczęściej określane terminem angielskim *livedo vasculopathy*. Niezapalny charakter tej choroby (pomijając fakt możliwości wtórnego zakażenia) jest przesłanką do tego, aby w nazewnictwie angielskim preferować nazwę *vasculopathy* (choroba naczyń) zamiast *vasculitis* (zapalenie naczyń) [3].

DEFINICJA

Livedo waskulopatia jest przewlekłą, nawracającą chorobą drobnych naczyń, zajmującą skórę dystalnych części kończyn dolnych (podudzia, okolice kostek i grzbiety stóp). Objawia się występowaniem sinych plam i grudek, które przekształcają się w powierzchowne, bolesne owrzodzenia, z następczym tworzeniem gwiazdzistych, białawych, zanikowych blizn, tzw. *atrophie blanche*. Zmiany mają tendencje do nawracania latem i/lub zimą i są często prowokowane przez urazy mechaniczne. Bywają błędnie diagnozowane jako przewlekła niewydolność żylna lub skórne i układowe zapalenie naczyń [1].

EPIDEMIOLOGIA

Schorzenie występuje z częstością 3/100 000 rocznie. Choroba dotyczy najczęściej kobiet po 40. roku życia, które chorują trzykrotnie częściej niż mężczyźni [1].

ETIOPATOGENEZA

Patogeneza choroby nie jest do końca poznana. Istnieją obecnie dwie koncepcje etiopatogenetyczne: zakrzepowo-zatorowa i immunologiczna (zapalna). Część autorów uważa jednak, że rozpoznanie *livedo- id vasculopathy* należałoby stosować jedynie dla form idiopatycznych, niezwiązanych z żadną chorobą układową [6].

Etiopatogeneza zakrzepowo-zatorowa

Za etiologią zakrzepowo-zatorową przemawia fakt, że w zajętych naczyniach nie obserwuje się typowych objawów zapalenia ściany naczyń, które mylnie sugeruje nazwa *vasculitis*, natomiast opisuje się odcinkową podśródbłonkową hialinizację (szkliwienie).

Typowe, stwierdzone w obrazie histopatologicznym, zamknięcie naczyń żylnych i tętniczych przez złogi włóknika (bez cech zapalenia naczyń) sugeruje, że istotną rolę w patogenezie choroby odgrywają zaburzenia koagulacji. Za etiologią zakrzepowo-zatorową przemawia także fakt, że po miesiącu stosowania leczenia przeciwzakrzepowego opisywano ustępowanie zmian. *Livedo* waskulopatia może towarzyszyć takim stanom nadkrzepliwości, jak: hiperhomocysteinemia, niedobór białka C/S, mutacja czynnika V Leiden, zaburzenia fibrylizacji, zwiększenie aktywności płytek krwi, zespół antyfosfolipidowy, zaburzenia uwalniania tkankowego aktywatora plazminogenu [1, 2, 10-13].

Hiperhomocysteinemia

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym, który powstaje w wyniku demetylacji metioniny pochodzącej ze spożywanego białka zwierzęcego [12]. Norma stężenia w surowicy wynosi 5-15 $\mu\text{mol/l}$, umiarkowane zwiększenie wartości przekraczające 15 jednostek wiąże się z trzykrotnym wzrostem ryzyka rozwoju miażdżycy, natomiast za postać ciężką przyjmuje się stężenie ponad 100 $\mu\text{mol/l}$ [14]. Badanie stężenia tego aminokwasu zaleca się u osób z chorobą wieńcową oraz zakrzepicą żylną o niewyjaśnionej etiologii. Hiperhomocysteinemia jest stanem prozakrzepowym, sprzyjającym powstawaniu: miażdżycy tętnic, zakrzepicy żylniej, zawału serca oraz udaru w młodym wieku, co wykazano w 75 badaniach klinicznych dotyczących incydentów zakrzepowo-zatorowych [12, 15, 16].

Choroba objawia się opóźnieniem w rozwoju i zaburzeniami psychiatrycznymi, a skórnymi manifestacjami są hipopigmentacja skóry i włosów (homocysteina jest inhibitorem tyrozynazy odpowiedzialnej za produkcję barwnika włosów i skóry), rumień w kształcie motyla, *livedo reticularis* i owrzodzenia podudzi [16].

Przyczyny hiperhomocysteinemii mogą być wrodzone lub nabyte. Dziedziczne autosomalnie recesywnie wrodzone defekty genetyczne powodują niedobór lub brak enzymów biorących udział w szlaku metabolizmu homocysteiny, m.in. syntazy β -cystationinowej, która katalizuje reakcję przekształcenia homocysteiny w cysteinę. Reakcja ta wymaga udziału pirydoksyny, czyli witaminy B₆, dlatego w części przypadków homocystynurii obserwuje się poprawę po suplementacji pirydoksyny [1, 16].

Do przyczyn nabytych należą: niedobory witamin B₆, B₉, B₁₂, kwasu foliowego, przewlekła niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy, anemia złośliwa. Hiperhomocystynuria może być również spowodowana przyjmowaniem antagonistów folianów (karbamazepina, fenytoina, metotreksat), antagonistów witaminy B₆, nadmiernym spożywaniem metioniny oraz przekarmianiem białkiem (spożycie większe niż 0,8 g białka na kg m.c.) [12, 15].

Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie zwiększonego stężenia homocystyny w moczu oraz zwiększonych stężeń L-homocysteiny i L-metioniny w surowicy. Po rozpoznaniu homocystynurii określa się odpowiedź pacjenta na podanie pirydoksyny. W tym celu oznacza się podstawowe stężenia metioniny i homocystyny w osoczu, po czym podaje się doustnie 100 mg pirydoksyny. Po 24 godzinach ponownie oznacza się stężenie aminokwasów osocza [17]. Leczenie polega na substytucji niedoborów witaminy B, kwasu foliowego [12] oraz stosowaniu heparyny drobnocząsteczkowej lub warfaryny.

Niedobór białka C

Białko C to glikoproteina wymagająca do aktywności obecności witaminy K, mająca działanie antykoagulacyjne oraz fibrynolityczne [15, 18]. Jest to proteaza serynowa, która inaktywuje czynnik Va (przy współudziale heparyny) oraz VIIIa (przy współudziale białka S). W osoczu białko C występuje głównie w formie nieaktywnej, a jego aktywacja następuje na powierzchni komórek śródbłonna naczyń pod wpływem działania kompleksu trombina-tromboglobulina. Niedobór białka C dotyczy 0,2% populacji [19].

Wyróżnia się niedobór wrodzony i nabyty. We wrodzonym niedoborze białka C obserwuje się skłonność do występowania zakrzepicy żyłnej. Jego typ homozygotyczny – noworodkowy, objawia się jako zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation* – DIC), natomiast typ heterozygotyczny u osób młodych nie daje objawów, dopiero po 50. roku życia pojawiają się pierwsze symptomy zakrzepicy [18].

Nabyty niedobór białka C wiąże się z niedoborem witaminy K, rozsianym wykrzepianiem śródnaczyniowym, a także posocznica, w przypadku której dochodzi do zniszczenia komórek śródbłonna, co uniemożliwia aktywację białka C.

W leczeniu niedoboru białka C stosuje się leki przeciw agregacji płytek. Należy pamiętać, że w takich przypadkach, przy stosowaniu leków z grupy antagonistów witaminy K, może dojść do martwicy skóry indukowanej warfaryną [18].

Nadmierna aktywacja płytek

Trombocyty (PLT) zapoczątkowują proces krzepnięcia. Tworzą czop hemostatyczny w miejscu uszkodzonego śródbłonna naczyń i uczestniczą w reakcjach krzepnięcia krwi.

Opisano nieprawidłową funkcję płytek krwi w grupie pacjentów z objawami LV. U osób tych koagulogram i badanie morfologiczne krwi nie wykazywały odchyłań, natomiast stwierdzono nadmierną agregację płytek krwi. Poprawa kliniczna następowała po leczeniu dipyramidolem w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub tiklopidyną, pentoksyfiliną (w tym mechanizmie dochodzi do zahamowania aktywności płytek, podniesienia aktywności fibrynolitycznej) oraz ketanseryną wpływającą na uwalnianie serotoniny przez płytki krwi [21].

Nieprawidłowe wydzielanie tkankowego aktywatora plazminogenu lub zwiększone stężenia jego inhibitora

Tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) to proteaza serynowa wydzielana przez śródbłonek naczyń, megakariocyty i komórki mezotelium. Odgrywa ona rolę w fizjologicznym procesie aktywacji plazminogenu – przekształca plazminogen w aktywną plazminę w obecności włóknika. Zwiększona aktywność enzymatyczna t-PA powoduje nadmierne krwawienie, podczas gdy zmniejszona sprzyja zakrzepicy i zatorom. U części pacjentów z LV stwierdzono zwiększone stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu (ang. *plasminogen activator inhibitor-1* – PAI-1) [21]. Nasilenie fibrynolizy przez podanie rekombinowanego t-PA spowodowało u nich zagojenie zmian [15, 21].

Zespół antyfosfolipidowy (zespół Hughesa, zespół antykardiolipinowy)

Etiopatogeneza tego zespołu nie jest znana. Choroba objawia się występowaniem zakrzepicy w naczyniach tętniczych i żylnych, która nie dotyczy żył powierzchownych i naczyń włosowatych lub powiękłań położniczych oraz obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych w surowicy. W 2/3 przypadków zakrzepica dotyczy łożyska żylnego [22]. Przeciwciała antyfosfolipidowe hamują aktywne białko C oraz antytrombinę III i powodują w ten sposób aktywację krzepnięcia.

Okluzja dużych tętnic objawia się udarami, atakami niedokrwienia narządów, natomiast małych tętnic może dawać kliniczne objawy LV.

W obrazie histopatologicznym zmianom zakrzepowym nie towarzyszy zapalenie ściany naczynia. Przy bezobjawowym przebiegu nie stosuje się żadnego leczenia, gdyż nie ma badań wskazujących na skuteczność profilaktyki, natomiast w objawowej zakrzepicy zaleca się doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna + kwas acetylosalicylowy 75–150 mg) [2].

Etiopatogeneza immunologiczna

Na rolę procesów immunologicznych w etiopatogenezie LV wskazuje obecność immunoglobulin klasy M, G, składowej C3 dopełniacza oraz włóknika w ścianach naczyń, a także wykrywane w niektórych przypadkach krążące kompleksy immunologiczne [15] oraz współistnienie z układowym toczniem rumieniowatym, reumatoidalnym zapaleniem stawów, twardziną, mieszaną chorobą tkanki łącznej, objawem Raynauda i zespołem antyfosfolipidowym [3, 23].

Etiologię zapalną sugeruje także podwyższony poziom interleukiny 2 (IL-2) i jej rozpuszczalnego receptora w surowicy [24] oraz poprawa kliniczna po PUVA-terapii. W badaniu na myszach [25] zaobserwowano zmniejszenie poziomu IL-2 w surowicy, natomiast nie ma przekonujących danych dotyczących wpływu fotochemioterapii na układ krzepnięcia. Poprawę kliniczną opisywano także po leczeniu wlewami immunoglobulin [26, 27], niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i glikokortykosteroidami [21].

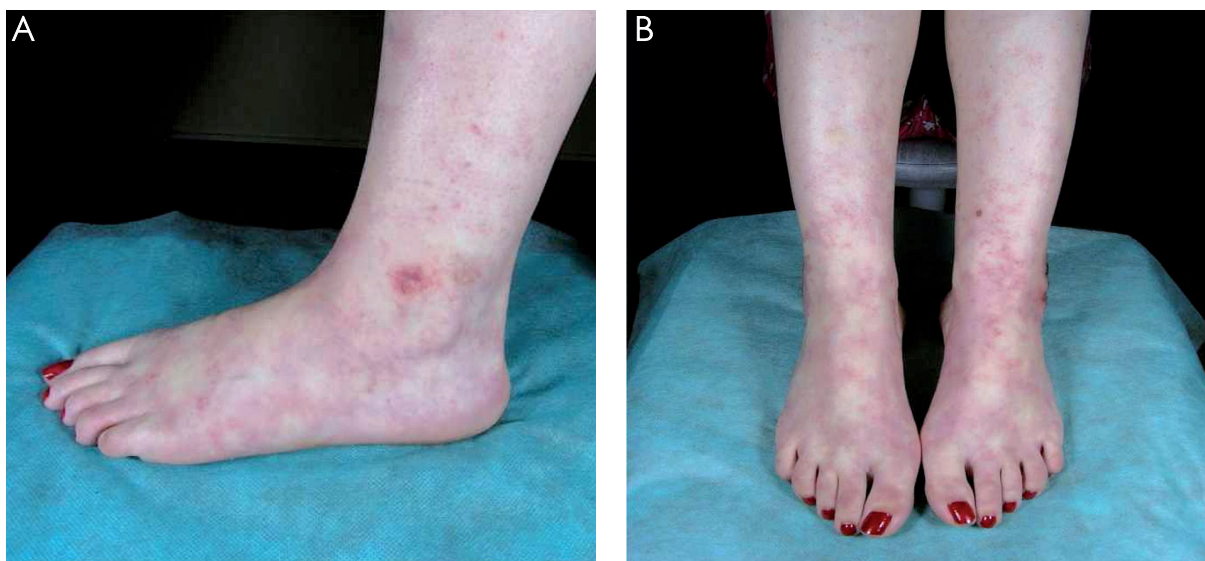
Przeciw hipotezie immunologicznej przemawia fakt, że opisywane w badaniu histopatologicznym

pogrubienie ścian naczyń oraz złogi Ig w naczyniach są najprawdopodobniej zmianami wtórnymi [1], gdyż nie obserwuje się ich we wczesnych stadiach. Postuluje się, że to brak równowagi pomiędzy krzepnięciem i fibrynolizą aktywuje układ dopełniacza, co powoduje odkładanie złogów komplementu oraz włóknika. Odkładanie Ig w ścianach naczyń jest efektem zaburzeń tej równowagi, a nie nieprawidłowości układu odpornościowego [3].

OBJAWY KLINICZNE

Zmiany są zlokalizowane symetrycznie, na odśiebnych częściach kończyn dolnych (podudzia, stopy). Zmiana pierwotna to plama lub grudka, barwy sinej lub fioletowej, powstała wtórnie do mikrozawałów w małych naczyniach (ryc. 1. A–B). W wyniku postępującego niedokrwienia wykwyty przekształcają się w bolesne, nieregularne, ostro odgraniczone, nawracające owrzodzenia, zwykle w okolicy kostek (ryc. 2.). Owrzodzenia takie, gojąc się w ciągu 3–4 miesięcy, przekształcają się w białą, gwiaździstą bliznę – *atrophie blanche*, która jest często otoczona przez teleangiektazje i przebarwienia [1, 9, 19]. Często współistnieje *livedo racemosa*.

Atrophie blanche (biała atrofia) jest to gładka, nieco wklęsła blaszka barwy porcelanowobiałej, która histopatologicznie cechuje się obszarami pozbawionymi naczyń krwionośnych w sąsiedztwie poszerzonych kapilar z krętymi pętlami [28]. Objaw ten można stwierdzić także w twardzinie układowej, układowym toczniu rumieniowym (< 1%) i w zespole pozakrzepowym [28]. Zanik biały może być również zejściem m.in. przewlekłej niewydolności żyłnej, stopy cukrzycowej lub *polyarteritis nodosa*.



Rycina 1 A–B. Wczesne zmiany o charakterze *livedo*, pojedyncze zmiany grudkowe i plamicze
Figure 1 A–B. Early lesions of *livedo*, isolated papules and macules

Obserwuje się go także po leczeniu metodą krioterapii, łyżeczkowania i elektrokoagulacji. Nie jest patognomoniczny dla LV [6].

OBRAZ HISTOPATOLOGICZNY

Zmiany mikroskopowe przemawiają bardziej za waskulopatią zakrzepowo-zatorową niż za zapaleniem naczyń [2, 15]. W wycinkach stwierdza się naczynia tętnicze i żyłne zamknięte przez złogi włókniaka. W późnych zmianach opisywano także ścieńczenie naskórka, pogrubiałe, odcinkowo zeszkliwiałe podśródbłonkowo ściany naczyń ze złoгами hemosyderyny [15, 19].

Niekiedy opisywana jest proliferacja śródbłonka, bardzo rzadko natomiast niewielki okołonaczyniowy naciek limfocytarny [15]. W obrębie *atrophie blanche* znajdują się obszary pozbawione naczyń krwionośnych w sąsiedztwie poszerzonych kapilar z krętymi pętlami. W obrazie histopatologicznym zwykle nie stwierdza się neutrofilii i leukocytozacji, co przemawia za niezapalną etiologią choroby [2, 15]. Sporadycznie opisywano wynaczynienia erytrocytów [1].

W bezpośrednim badaniu immunofluorescencyjnym można znaleźć złogi immunoglobulin, włókniaka i składników dopełniacza w powierzchniowych naczyniach, ale obraz ten nie jest specyficzny dla LV [3, 19].

DIAGNOSTYKA

Plan badań u pacjentów z podejrzeniem LV przedstawiono w tabeli I. Różnicowanie dotyczy przede wszystkim przewlekłej niewydolności żyłnej, *dermatitis artefacta*, *polyarteritis nodosa*, *pyoderma gangrenosum* i krioglobulinemii mieszanej.

LECZENIE

Z uwagi na ostatecznie niepoznaną etiopatogenezę nie ma jasno określonego leczenia przyczynowego. W leczeniu objawowym stosuje się leki reologiczne, przeciwbólowe, sympatektomię odcinka lędźwiowego, a także usuwanie martwych tkanek z owrzodzenia, elewację kończyn, kompresoterapię oraz opatrunki okluzyjne na owrzodzenia.

Znane są doniesienia, że skuteczność leków przeciwzakrzepowych, mimo swej zmienności w trakcie leczenia, jest większa od skuteczności leków przeciwplatekcyjnych w osiąganiu całkowitej remisji. Leki przeciwzakrzepowe zaleca się w leczeniu indukującym remisję, podczas gdy leki przeciwplatekowe w leczeniu podtrzymującym.



Rycina 2. Zmiany plamicze z cechami rozpadu, typowo zlokalizowane w okolicy kostek

Figure 2. Purpuric lesions with necrosis, typically located on the ankles



Rycina 3. Ewolucja zmian skórnych. Po upływie miesiąca zmiany plamicze przekształciły się w bolesne owrzodzenia

Figure 3. Evolution of skin lesions. After a month macules became painful ulcerations

Do leków przeciwzakrzepowych (antykoagulantów) należą: antagoniści witaminy K, heparyna, inhibitory trombiny, natomiast lekami przeciwplatekowymi są m.in. kwas acetylosalicylowy, dipirydamol i tiklopidyna.

Leki przeciwzakrzepowe

Stosuje się je w profilaktyce zakrzepicy oraz w leczeniu już powstałych zakrzepów. Leki te są mało skuteczne w terapii zakrzepów w tętnicach, gdyż w tym przypadku główną rolę odgrywają płytki krwi [29].

Antagoniści witaminy K (warfaryna, acenokumarol) to pochodne 4-hydroksykumaryny. Leki te hamują zależną od witaminy K biosyntezę w wątrobie czynników krzepnięcia: II, VII, IX, X przez blokowanie cyklu przemian witaminy K niezbędnych do utrzymania jej w postaci aktywnej. Skuteczność terapii obserwuje się z reguły po 2–3 dniach stoso-

Tabela I. Plan badań pacjenta z podejrzeniem *livedo* waskulopatii [według 19]
Table I. Schedule of diagnostic procedures in a patient suspected of *livedo* vasculopathy [according to 19]

Wywiad	dokładny wywiad osobniczy i rodzinny dotyczący zmian skórnych, zaburzeń krzepnięcia, chorób zapalnych i innych chorób towarzyszących, przyjmowanych leków, niepowodzeń położniczych
Badania laboratoryjne	badanie morfologiczne krwi, białko C-reaktywne, odczyn Biernackiego, czynnik reumatoidalny, krioglobuliny, składowe dopełniacza
Badania układu krzepnięcia	czas protrombinowy, czas krwawienia, czas częściowej aktywowanej tromboplastyny, fibrynogen, D-dimery, białko C, S, tkankowy aktywator plazminogenu, homocysteina
Badania immunologiczne	ANA, przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy
Badania obrazowe	Doppler tętnic i żył (w LV obraz jest prawidłowy)
Histopatologia	ze zmiany wczesnej należy pobrać kilka wycinków z uwagi na ogniskowe i segmentowe występowanie zmian; nie należy pobierać biopsji z dna lub bezpośredniej okolicy owrzodzenia, ponieważ ziarnina lub komórki zapalne mogą zaburzyć obraz histopatologiczny; barwienia: hematoksylina i eozyna, metoda Grama, metoda Grocotta (z użyciem srebra, na obecność grzybów)
Posiew z owrzodzenia	bakterie tlenowe, beztlenowe, grzyby, mykobakterie

wania. Dawkę leku dobiera się na podstawie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (ang. *international normalized ratio* – INR) [29]. Zaletami terapii są: podawanie leku w formie doustnej raz dziennie, niski koszt, rzadsze niż przy terapii heparyną przypadki trombocytopenii [1].

Heparyna jest naturalnym czynnikiem zapobiegającym krzepnięciu krwi w naczyniach krwionośnych. Ma silne, natychmiastowe działanie antykoagulacyjne. Działa pośrednio przez aktywację kofaktora osoczowego – antytrombiny III. Heparyna neutralizuje i hamuje tworzenie trombin, wpływa hamująco na fazę przejścia protrombiny w trombinę i jej działanie na fibrynogen. Heparyna aktywuje antytrombinę, która jest inhibitorem osoczowych czynników krzepnięcia. Zwiększa ujemny ładunek ścian naczyń, co utrudnia przyleganie płytek krwi i zapobiega powstawaniu skrzepów przyściennych [29].

Przeprowadzono badanie kliniczne, w którym porównywano efekty terapeutyczne **heparyny drobnocząsteczkowej (enoksparyny)** dla dawek 1 mg/kg m.c. podskórnie (*s.c.*) co 12 godzin oraz 30 mg *s.c.* co 12 godzin. Stosując dawkę 1 mg/kg m.c. *s.c.* co 12 godzin, po 4 miesiącach uzyskano całkowite zagojenie owrzodzeń, zahamowanie wysiewu świeżych zmian, poprawę utlenowania tkanek oraz ustąpienie bólu. Po zmniejszeniu dawki do 1 mg/kg m.c. co 24 godziny utrzymywał się efekt terapeutyczny. Podczas stosowania dawki 30 mg *s.c.* co 12 godzin (dawka profilaktyczna w okresie okołoperacyjnym) całkowite ustąpienie zmian nastąpiło po 7 miesiącach [13].

Inhibitory trombiny to leki blokujące działanie trombiny przez tworzenie z nią trwałych kompleksów. W leczeniu stosuje się syntetyczne pochodne hirudyny (nieodwracalny inhibitor trombiny).

W kontroli terapii wykonuje się oznaczanie czasu częściowej aktywowanej tromboplastyny (ang. *activated partial thromboplastin time* – APTT). Lek znajduje zastosowanie w profilaktyce i leczeniu zakrzepicy [29].

Leki przeciwplatek

Leki hamujące czynność płytek krwi to grupa preparatów zmniejszających agregację płytek krwi, przeciwdziałających powstawaniu zakrzepów w tętnicach.

Działanie przeciwplatekowe **kwasu acetylosalicylowego** polega na nieodwracalnym hamowaniu cyklooksygenazy płytkowej, co prowadzi do długotrwałego zmniejszenia biosyntezy tromboksanu A₂, który z kolei ma silne działanie agregacyjne i powoduje skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Lek ten podaje się w dawce 75–150 mg dziennie [29]. **Dipirydamol** zwiększa uwalnianie prostacykliny (PGI₂) w ścianie naczyń i hamuje syntezę tromboksanu A w płytkach krwi [30]. **Tiklopidyna** charakteryzuje się działaniem antyagregacyjnym polegającym na hamowaniu aktywacji płytek zależnej od ADP oraz inhibicji łączenia receptorów GP IIb/IIIa z fibrynogenem, co jest niezbędnym warunkiem agregacji płytek krwi. Działanie przeciwzakrzepowe leku następuje 12–48 godzin od jego podania [29].

Inne leki i metody terapeutyczne

Danazol stosowany w dawce 200 mg/dobę lub 4 mg/kg m.c. ma potencjalne działanie fibrynolityczne. W badaniu klinicznym trwającym 4–12 tygodni opisywano remisje [9, 31].

Terapię tlenem hiperbarycznym przeprowadzono w grupie 12 pacjentów niereagujących na

leczenie przeciwzakrzepowe. U 8 chorych obserwowano zmniejszenie bólu po tygodniu, natomiast po 3–4 tygodniach uzyskano zagojenie owrzodzeń. U badanych opisywano zwiększenie aktywności t-PA, przyspieszenie angiogenezy, przyspieszenie proliferacji fibroblastów i odkładanie kolagenu. Ponadto metoda ta wykazuje także działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze, jednak nie zapobiega nawrotom [32].

Stosuje się również **dożylne wlewy immunoglobulin** (ang. *intravenous immunoglobulin* – IVIG), czyli ludzką IgG uzyskiwaną z surowicy zdrowych dawców [26]. Badano 2 pacjentów niereagujących na leki reologiczne i przeciwbólowe. Zastosowano dawkę całkowitą 2 g/kg m.c. w ciągu 4 dni, po 500 mg/kg m.c. na dobę. Po 5 tygodniach przeprowadzono drugi cykl, a po trzecim cyklu nastąpiło zagojenie zmian. Odstęp między cyklami stopniowo wydłużano od 5 do 16 tygodni. Po 5 kursach uzyskano ponad 10-miesięczną remisję [27]. Terapia ta jest bardzo kosztowna. U osób badanych opisywano zmniejszenie odkładania składowych dopełniacza C3, C5 w naczyniach oraz zmniejszenie produkcji różnego typu autooprzeciwciał przez limfocyty B [23].

PUVA-terapia miejscowa to alternatywne leczenie w przypadku braku efektywności pozostałych metod. Badanie przeprowadzono u 8 pacjentów. Podawano 20–30 mg metoksyksolu, przy początkowej dawce naświetlań 4 J/cm². Poprawa u badanych następowała po 4–10 tygodniach. Średnia dawka łączna promieniowania wynosiła 55,9 J/cm². Nie ma doniesień o wpływie na układ krzepnięcia, natomiast w badaniu na myszach udowodniono zmniejszenie zdolności śledziny do produkowania IL-2 [33].

Ketanseryna to inhibitor receptorów serotoninergicznych 5₂. W dawce 20 mg dziennie zwiększa przepływ krwi przez skórę, zapobiega wazokonstrykcji, hamuje działanie serotoniny [26].

Pojedyncze doniesienia dotyczą skutecznego stosowania pentoksyfiliny [21], t-PA [34], nifedypiny [35], kwasu nikotynowego (w dawce 300 mg/dobę) i guanetydiny (w dawce 30 mg/dobę). W badaniu klinicznym opisano także duży potencjał wazodylatacyjny oraz hamowanie agregacji płytek przez lipoproteoglandynę E1 stosowaną w dawce 10 µl 2–3 razy w tygodniu przez 10 tygodni [36].

Piśmiennictwo

- Browning C.E., Callen J.P.: Warfarin therapy for livedoid vasculopathy associated with cryofibrinogenemia and hyperhomocysteinemia. *Arch Dermatol* 2006, 142, 75-78.
- Acland K.M., Darvay A., Wakelin S.H., Russell-Jones R.: Livedoid vasculitis: a manifestation of the antiphospholipid syndrome? *Br J Dermatol* 1999, 140, 131-135.
- Feng S.Y., Jin P.Y., Shao C.G.: The significance of anticardiolipin antibody and immunologic abnormality in livedoid vasculitis. *J Dermatol* 2011, 50, 21-23.
- Papi M., Diodona B., De Pità O., Silvestri L., Ferranti G., Gantcheva M. i inni: PURPLE (atrophie blanche): clinical, histological and immunological study of twelve patients. *J EADV* 1997, 9, 129-133.
- Milian G.: Les atrophies cutanees syphilitiques. *Bull Soc Franc Derm Syph* 1929, 36, 865-871.
- Jorizzo J.L.: Livedoid vasculopathy: what is it? *Arch Dermatol* 1998, 134, 491-493.
- Feldaker M., Hines E.A. Jr, Kierland R.R.: Livedo reticularis with summer ulcerations. *Arch Dermatol* 1955, 72, 31-42.
- Bard J.W., Winkelmann R.K.: Livedo vasculitis: segmental hyalinizing vasculitis of the dermis. *Arch Dermatol* 1967, 96, 489-499.
- Winkelmann R.K., Schroeter A.L., Kierland R.R., Ryan T.M.: Clinical studies of livedoid vasculitis: segmental hyalinizing vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1974, 49, 746-750.
- Khenifer S., Thomas L., Balme B., Dalle S.: Livedoid vasculitis associated with a double heterozygous factor V Leiden and prothrombin G20210A gene mutations. *Clin Exp Dermatol* 2009, 34, 811-813.
- Tran M.D., Bécherel P.A., Cordel N., Piette J.C., Francès C.: "Idiopathic" white atrophy. *Ann Dermatol Venereol* 2001, 128, 1003-1007.
- Meiss F., Marsch W.C., Fischer M.: Livedoid vasculopathy. The role of hyperhomocysteinemia and its simple therapeutic consequences. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 159-162.
- Hairston B.R., Davis M.D., Gibson L.E., Drage L.A.: Treatment of livedoid vasculopathy with low-molecular-weight heparin: report of 2 cases. *Arch Dermatol* 2003, 139, 987-990.
- Szczeklik A.: Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005, 1, 34.
- Khenifer S., Thomas L., Balme B., Dalle S.: Livedoid vasculopathy: thrombotic or inflammatory disease? *Clin Exp Dermatol* 2010, 35, 693-698.
- Gibson G.E., Li H., Pittelkow M.R.: Homocysteinemia and livedoid vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 279-281.
- Picker J.D., Levy H.L.: Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. *GeneReviews*TM [Internet]. Seattle (WA: University of Washington, Seattle; 1993-2004 Jan 15 [updated 2011 Apr 26]).
- Boyvat A., Kundakçi N., Babikir M.O., Gürgey E.: Livedoid vasculopathy associated with heterozygous protein C deficiency. *Br J Dermatol* 2000, 143, 840-842.
- Hairston B.R., Davis M.D., Pittelkow M.R., Ahmed I.: Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol* 2006, 142, 1413-1418.
- Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., LaRosa S.P., Dhainaut J.F., Lopez-Rodriguez A. i inni: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001, 344, 699-709.
- Calamia K.T., Balabanova M., Pernicario C., Walsh J.S.: Livedo (livedoid) vasculitis and the factor V Leiden mutation: additional evidence for abnormal coagulation. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46, 133-137.
- Szczeklik A.: Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005, 2, 1666-1668.
- Amital H., Levy Y., Shoenfeld Y.: Use of intravenous immunoglobulin in livedo vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000, 18, 404-406.
- Papi M., Didona B., De Pità O., Frezzolini A., Di Giulio S., De Matteis W. i inni: Livedo vasculopathy vs. small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and platelet P-selectin studies. *Arch Dermatol* 1998, 134, 447-452.
- Okamoto H., Horio T., Maeda M.: Alteration of lymphocyte functions by 8-methoxypsoralen and long-wave ultra-

- violet radiation. II. The effect of in vivo PUVA on IL-2 production. *J Invest Dermatol* 1981, 89, 24-26.
26. **Ravat F.E., Evans A.V., Russell-Jones R.:** Response of livedoid vasculitis to intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2002, 147, 166-169.
 27. **Schanz S., Ulmer A., Fierlbeck G.:** Intravenous Ig in livedo vasculitis: a new treatment option? *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, 555-556.
 28. **Maessen-Visch M.B.:** Atrophie blanche. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000, 90, 1-2.
 29. **Kostowski W., Herman Z.:** Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998, 1, 595-607.
 30. **Yamamoto M., Danno K., Shio H., Imamura S.:** Antithrombotic treatment in livedo vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1988, 18, 57-62.
 31. **Hsiao G.H., Chiu H.C.:** Livedoid vasculitis. Response to low-dose danazol. *Arch Dermatol* 1996, 132, 749-751.
 32. **Juan W.H., Chan Y.S., Lee J.C., Yang L.C., Hong H.S., Yang C.H.:** Livedoid vasculopathy: long-term follow-up results following hyperbaric oxygen therapy. *Br J Dermatol* 2006, 154, 251-255.
 33. **Lee J.H., Choi H.J., Kim S.M., Hann S.K., Park Y.K.:** Livedoid vasculitis responding to PUVA therapy. *Int J Dermatol* 2001, 40, 153-157.
 34. **Klein K.L., Pittelkow M.R.:** Tissue plasminogen activator for treatment of livedoid vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1992, 67, 923-933.
 35. **Purcell S.M., Hayes T.J.:** Nifedipine treatment of idiopathic atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol* 1986, 14, 851-854.
 36. **Kawakami T., Kawasaki K., Mizoguchi M., Soma Y.:** Therapeutic effect of lipoprostaglandin E1 on livedoid vasculitis associated with essential cryoglobulinaemia. *Br J Dermatol* 2007, 157, 1051-1053.

Otrzymano: 19 III 2012 r.

Zaakceptowano: 21 V 2012 r.