

Vasculopatía livedoide con adecuada respuesta a rivaroxabán

Livedoid vasculopathy with adequate response to rivaroxaban.

Cindy Guevara-Hernández,¹ Sara Elizabeth Cameras-Melchor,¹ Jorge Rafael Cazarín-Barrientos,² Patricia Mercadillo-Pérez,³ María Ivonne Arellano-Mendoza⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La vasculopatía livedoide es una enfermedad de la piel, crónica y protrombótica. Clínicamente se manifiesta con ulceraciones dolorosas en las piernas, que resultan en cicatrices irreversibles. Se asocia con varias coagulopatías, el diagnóstico se basa en los datos clínicos y la histopatología.

CASOS CLÍNICOS: Pacientes femeninas, de 17 y 26 años de edad, con diagnóstico clínico histológico de vasculopatía livedoide con adecuada respuesta al tratamiento con rivaroxabán.

CONCLUSIONES: Los nuevos reportes de casos sugieren los inhibidores del factor Xa como el rivaroxabán, que pueden administrarse vía oral y no requieren vigilancia.

PALABRAS CLAVE: Vasculopatía; livedoide; livedo reticularis; atrofia.

Abstract

BACKGROUND: Livedoid vasculopathy is a chronic and prothrombotic skin disease. Clinically it presents with painful ulcerations in the legs, which can suffer irreversible scars. It is associated with several coagulopathies; the diagnosis is based on clinical and histopathology.

CLINICAL CASES: Two female patients, of 17 and 26 years old, with a clinical histological diagnosis of livedoid vasculopathy with adequate response to treatment with rivaroxaban.

CONCLUSIONS: New case reports suggest factor Xa-inhibitors, such as rivaroxaban, that may be administered via oral and do not require surveillance.

KEYWORDS: Livedoid; Vasculopathy; Livedo reticularis; Atrophie.

¹ Médicos residentes del servicio de Dermatología.

² Médico adscrito al servicio de Dermatología.

³ Jefe del servicio de Dermatopatología.

⁴ Jefe del servicio de Dermatología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México.

Recibido: enero 2020

Aceptado: marzo 2020

Correspondencia

Cindy Guevara Hernández
cindyguevara85@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Guevara-Hernández C, Cameras-Melchor SE, Cazarín-Barrientos JR, Mercadillo-Pérez P, Arellano-Mendoza MI. Dermatol Rev Mex. 2021; 65 (1): 63-68. <https://doi.org/10.24245/dermatol-revmex.v65i1.5051>

ANTECEDENTES

La vasculopatía livedoide es una enfermedad de la piel, crónica y protrombótica, causada por la oclusión recurrente de los microcapilares de la dermis e isquemia subsecuente. En términos clínicos se manifiesta con ulceraciones dolorosas en las piernas, que son recurrentes y resistentes que suelen resultar en cicatrices irreversibles.

La causa de la vasculopatía livedoide no se ha dilucidado por completo, pero puede estar asociada con varias coagulopatías.¹

El diagnóstico se basa en la clínica e histopatología, que no es específica; sin embargo, muestra rasgos distintivos de esta enfermedad. La inmunofluorescencia directa puede demostrar depósitos de fibrina en la pared de los vasos, también pueden verse depósitos de inmunoglobulinas y complemento. Existen numerosas opciones terapéuticas, pero ninguna es del todo efectiva. El objetivo del tratamiento es curar las manifestaciones clínicas y aliviar el dolor asociado.²

Comunicamos dos casos de vasculopatía livedoide primaria y revisamos la bibliografía al respecto.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina de 17 años de edad, soltera, originaria y residente de la Ciudad de México, de ocupación estudiante, sin antecedentes de importancia. Inició su padecimiento el 04/04/14 con "aparición de sarpullido" (sic) en las piernas, asociado con prurito y dolor de tipo ardoroso, acudió con un médico quien inició tratamiento con clopidogrel y cilostazol, sin diagnóstico establecido. El 27 de agosto de 2018 acudió a valoración a nuestro servicio donde se observó

una dermatosis diseminada a las extremidades inferiores en el tercio distal de las piernas y el dorso de los pies. La dermatosis estaba constituida por placas hiperpigmentadas color marrón claro, áreas de eritema, atrofia, de bordes irregulares, difusos y costras sanguíneas (**Figura 1**). La biopsia reportó escaso infiltrado linfocítico perivascular, fibrina dentro de las paredes de las vénulas de la dermis superior, compatible con vasculopatía livedoide (**Figura 2**). Se inició tratamiento con clobetasol 0.044% en crema, dos veces al día durante cuatro semanas y rivaroxabán 10 mg cada 24 horas, con alivio de 80% de la dermatosis y desaparición del dolor.

Caso 2

Paciente femenina de 26 años de edad, soltera, originaria y residente de la Ciudad de México, de ocupación estudiante, sin antecedentes de



Figura 1. Placas hiperpigmentadas color marrón claro, áreas de eritema, atrofia, de bordes irregulares, difusos y costras sanguíneas.

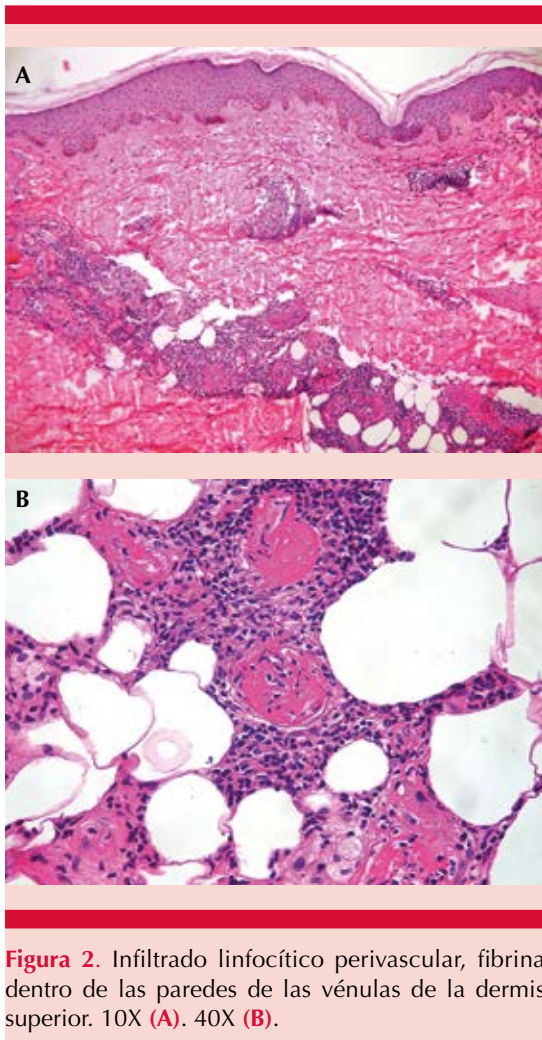


Figura 2. Infiltrado linfocítico perivascular, fibrina dentro de las paredes de las vénulas de la dermis superior. 10X (A). 40X (B).

importancia. Inició su padecimiento el 13 de enero de 2016 con “manchas y úlceras” (sic) en las piernas, asociadas con dolor de tipo pulsátil; acudió a médico angiólogo y dermatólogo, quien prescribió tratamiento no especificado, sin alivio de la dermatosis. En julio de 2019 acudió a nuestro servicio donde se observó una dermatosis diseminada a las extremidades inferiores a nivel del tercio inferior de las piernas y el dorso de los pies. Estaba constituida por manchas purpúricas, manchas hiperpigmentadas marrón claro, de límites irregulares y difusos. Los exámenes de laboratorio reportaron: Hb 15.5 g/dL, plaquetas

326,000; anti-DNA 28.71, anticuerpos antinucleares negativo, anticardiolipinas IgA 3.96, anticardiolipinas IgG 3.34, anticardiolipinas IgM 14.40, C3 106, C4 18.10. La biopsia reportó depósitos serosos sobre epidermis adelgazada y focos remarcados de atrofia. En la dermis superficial y media se observaron numerosos vasos capilares de distintos tamaños, que eran neoformados, dilatados y varios de ellos con paredes engrosadas con depósitos fibrinoides escasos, estroma fibroso con moderado infiltrado inflamatorio linfocitario, que rodeaba los vasos y penetraba parcialmente en sus paredes, algunos neutrófilos y restos nucleares. Se observaron también áreas de edema y extravasación eritrocitaria, compatible con vasculopatía livedoide. Se inició tratamiento con rivaroxabán 20 mg cada 24 horas, ácido acetilsalicílico 100 mg cada 24 horas, clobetasol 0.044% en crema cada 24 horas, con lo que tuvo alivio de las lesiones, con atrofia blanca residual y parestesias, por lo que fue enviada al servicio de Neurología para su valoración y manejo.

DISCUSIÓN

La vasculopatía livedoide la reportó por primera vez en 1950 Feldaker como un trastorno de la coagulación y se denominó livedo reticularis con ulceraciones de verano. A lo largo del tiempo ha adquirido diversos sinónimos, entre ellos livedo vasculitis, vasculitis hialinizante segmentaria, atrofia blanca miliar, atrofia blanca en placas y PURPLE (úlceras purpúricas dolorosas con patrón reticular en las extremidades inferiores).²

Posteriormente se usó el término vasculitis hialinizante segmentaria que abordó las características histológicas de la enfermedad, pero insistía de manera errónea en el aspecto inflamatorio. La vasculopatía livedoide es una enfermedad crónica microoclusiva, asociada con numerosas enfermedades genéticas y trastornos adquiridos. Los términos vasculopatía livedoide

y atrofia blanca se han utilizado como sinónimos en la bibliografía.^{3,4}

Tiene prevalencia estimada de 1 por cada 100,000 en América del Norte, las mujeres se ven más afectadas, con relación mujer a hombre de 3:1; en un estudio reciente Weishaupt y colaboradores reportaron una relación mujer a hombre de 2.1:1. Ocurre comúnmente entre las edades de 15 y 50 años, con edad media de 32 años. Es causa aproximadamente de 1% de las ulceraciones crónicas en las extremidades inferiores.^{5,6,7}

Inicialmente la vasculopatía livedoide se consideró una vasculitis, posteriormente su patogénesis se ha relacionado con la oclusión de la microcirculación de los capilares cutáneos, permitiendo la trombosis, isquemia e infarto. Esto explica el dolor debilitante, las parestesias e hiperestésias que afectan a los pacientes. El efecto trombótico resulta en defectos de la activación endotelial del plasminógeno, disfunción plaquetaria y formación de fibrina. Los depósitos pericapilares de fibrina y formación de trombos actúan como barrera de difusión perjudicando el aporte de oxígeno tisular, causando isquemia e infarto; esto, a la vez, interfiere en la curación de las úlceras e inefectividad ante algunos microorganismos favoreciendo infecciones.⁸ Puede ser concomitante con varias coagulopatías y enfermedades, como síndrome antifosfolipídico, lupus eritematoso sistémico, disproteinemias, enfermedades genéticas, como factor V Leiden y mutaciones en el gen protrombina G20210A, reducción de la actividad de proteína C y S, concentraciones bajas de activador de plasminógeno tisular, incrementadas de inhibidor del activador de plasminógeno, marcadores protrombóticos, como homocisteína o lipoproteína y otros trastornos como activación anormal de plaquetas o fibrinólisis.¹

Recientemente se describió a la lipoproteína A (LpA) como factor trombofílico en pacientes

con vasculopatía livedoide. Hasta la fecha, las concentraciones plasmáticas elevadas de LpA se consideran un factor de riesgo en los estados hipercoagulables; debido a su homología estructural con el plasminógeno, podría tener importantes propiedades antifibrinolíticas. La función endotelial alterada y la participación en procesos inmunitarios y autoinmunitarios, como el síndrome antifosfolipídico, también son mecanismos potenciales de la participación de LpA en la patogénesis. También se considera la posibilidad de que la elevación sérica de LpA se refleje como un reactivo de fase aguda.⁹

En términos clínicos, se distingue por una tríada clásica: livedo reticularis, úlceras en las piernas y atrofia blanca. La fase inicial de livedo reticularis se caracteriza por líneas lívidas, eritematosas a violáceas, principalmente debido a una perfusión anormal de la microcirculación cutánea. Las lesiones iniciales son manchas purpúricas, pápulas, distribuidas simétricamente en el dorso de los pies, la región maleolar y las piernas. La segunda etapa está caracterizada por úlceras dolorosas de inicio agudo, característicamente son pequeñas, de 4-6 mm, raramente pueden coalescer y formar grandes úlceras que toman de cuatro a seis meses en cicatrizar y que resultan en atrofia blanca.^{1,8} Existen reportes de casos de neuropatía periférica y daño al músculo esquelético con pérdida extrema de capilares asociada con vasculopatía livedoide.¹⁰

Los síntomas causan reducción severa de la calidad de vida debido a la desfiguración de la piel y al dolor, con carga significativa de la enfermedad a pesar de la baja incidencia.¹¹

Entre los diagnósticos diferenciales están: poliarteritis nodosa, vasculitis de pequeño y mediano vaso, pioderma gangrenoso, vasculitis crioglobulinémica y necrosis cutánea inducida por warfarina.⁴

La biopsia de piel puede ser útil para establecer el diagnóstico, una biopsia suficiente debe incluir el epitelio marginal de la úlcera.¹² Los hallazgos histopatológicos dependen del estadio de la lesión. En estadio temprano se forman trombos hialinos en la luz de pequeños vasos en la dermis papilar y media, asociada con material fibrinoide en las paredes de los vasos y en el estroma perivascular. En estadios avanzados puede haber esclerosis dérmica, hialinización de los vasos y atrofia epidérmica.^{2,4}

La inmunofluorescencia directa comúnmente demuestra el depósito granular y homogéneo de inmunocomplejos, fibrina y complemento en la pared del vaso, C3, IgM, IgA, IgG y fibrina, en orden descendente son los componentes más comunes de los depósitos. El patrón granular de depósito que comprende principalmente C3 e IgM es una característica que la diferencia de otros trastornos.⁸

Los estudios de laboratorio adicionales dependen de la existencia de cualquier característica clínica asociada. La extensión de estudios de coagulación puede excluir posibles afecciones protrombóticas. Se centran en la exclusión de los cinco tipos principales de enfermedades subyacentes: trastornos fibrinolíticos, enfermedad vascular del colágeno, estados protrombóticos, infecciones asociadas y paraproteinemia.¹²

Los tratamientos comúnmente reportados son los anticoagulantes, corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa, antiplaquetarios, terapia con UVA con psoraleno, oxígeno hiperbárico y trombolíticos.⁶

Entre los anticoagulantes están la heparina de bajo peso molecular y la warfarina; sin embargo, debido a los efectos adversos, estos medicamentos algunas veces son discontinuados; es importante recordar que la prescripción de hepa-

rina se limita por la necesidad de administración parenteral. La warfarina requiere vigilancia de los factores de coagulación y ajuste de la dosis. Se han desarrollado inhibidores del factor Xa, como rivaroxabán, edoxabán y apixabán, que pueden administrarse vía oral, no requieren vigilancia de laboratorio y han demostrado efectos superiores de tromboprolifaxis con menores efectos adversos, éstos, a su vez, pueden prescribirse sin la necesidad de analgésicos y esteroides. En especial el rivaroxabán se ha encontrado efectivo para el alivio de los síntomas, ulceración, eritema, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.^{1,13,14} Chen y su grupo reportan tres casos de pacientes de población china tratados con rivaroxabán, en los que se evitó con éxito la recurrencia de lesiones, se previno la ulceración progresiva y la aparición de cicatrices.¹⁵

CONCLUSIONES

La vasculopatía livedoide es una enfermedad protrombótica de la piel, de manifestación poco frecuente; afecta principalmente a mujeres jóvenes y tiende a curar con cicatrices blancas atróficas. La patogenia aún no es del todo conocida; sin embargo, se asocia con múltiples enfermedades autoinmunitarias y trombofílicas. No existe un consenso en relación con el manejo, hasta ahora se basa en reporte de casos. Los nuevos reportes de casos sugieren los inhibidores del factor Xa como el rivaroxabán, que pueden administrarse vía oral y no requieren vigilancia.

En el caso de nuestras pacientes, la vasculopatía livedoide no se encontró asociada con alguna otra enfermedad y tuvo respuesta favorable de los síntomas y las lesiones con la administración de rivaroxabán.

REFERENCIAS

1. Miguel D, Elsner P, Goetze S. Chronic leg ulcerations associated with livedoid vasculopathy successfully treated

- with rivaroxaban. *Clin Exp Dermatol* 2020. doi. 10.1111/ced.13943.
2. Garais J, Zalazar M, Garay I, Kurpis M, et al. Vasculopatía livedoide: a propósito de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2017; 2017; 45 (2).
 3. Kerk N, Goerge T. Livedoid vasculopathy - current aspects of diagnosis and treatment of cutaneous infarction. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 (5): 407-410. doi. 10.1111/ddg.12064.
 4. Alavi A, Hafner J, Dutz J, Mayer D, et al. Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69: 1033-1042. doi. 10.1016/j.jaad.2013.07.019.
 5. Renner R, Dissemond J, Goerge T, Hoff N, et al. Analysis of the German DRG-data for livedoid vasculopathy and calciphylaxis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 (11): 1884-1889. <https://doi.org/10.1111/jdv.14190>.
 6. Micieli R, Alavi A. Treatment for livedoid vasculopathy: a systematic review. *JAMA Dermatol*. 2018; 154 (2): 193-202. doi. 10.1001/jamadermatol.2017.4374.
 7. Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, Kreuter A, et al. Characteristics, risk factors and treatment reality in livedoid vasculopathy – a multicentre analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33: 1784-1791. <https://doi.org/10.1111/jdv.15639>.
 8. Vasudevan B, Neema S, Verma R. Livedoid vasculopathy: A review of pathogenesis and principles of management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016; 82: 478-88. doi. 10.4103/0378-6323.183635.
 9. Criado P, Espinell D, Barreto P, Di Giacomo T, et al. Lipoprotein(a) and livedoid vasculopathy: A new thrombophilic factor? *Med Hypotheses*. 2015; 85 (5): 670-674. doi. 10.1016/j.mehy.2015.08.009.
 10. Allenbach Y, Tourte M, Stenzel W, Goebel H, et al. Expanding the spectrum of livedoid vasculopathy: peculiar neuromuscular manifestations. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015; 41 (6): 849-52. <https://doi.org/10.1111/nan.12243>.
 11. Polo M, Freire de Carvalho J, de Souza DP, Moraes A, et al. Quality-of-life impairment in patients with livedoid vasculopathy. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (5): 1024-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.06.030>.
 12. Alavi A, Hafner J, Dutz J, Mayer D, et al. Atrophie blanche: Is it associated with venous disease or livedoid vasculopathy? *Adv Skin Wound Care*. 2014; 27 (11): 518-524. doi. 10.1097/01.ASW.0000455098.98684.95.
 13. Yamaguchi Y, Nakazato S, Izumi K, Ieko M, et al. Rapid remission of severe pain from livedoid vasculopathy by apixaban. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 (1): e45-e46. doi. 10.1111/jdv.13691.
 14. Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, Kreuter A, et al. Anticoagulation with rivaroxaban for livedoid vasculopathy (RILIVA): a multicentre, single-arm, open-label, phase 2a, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol*. 2016; 3 (2): e72-9. doi. 10.1016/S2352-3026(15)00251-3.
 15. Chen W, Fan L, Ang Y, Deng X. Treatment application of rivaroxaban in Chinese patients with livedoid vasculopathy. *J Pain Res* 2017; 10: 621-624. <https://doi.org/10.2147/JPR.S133462>.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

