

LİVEDO RETİKULARİS: KLİNİK ÖNEMİ VE TEDAVİSİ

LIVEDO RETICULARIS: CLINICAL SIGNIFICANCE AND TREATMENT

Doç. Dr. Meral EKİM 

Doç. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü,
Yozgat, Türkiye

Prof. Dr. Hasan EKİM 

Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Yozgat, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 25.09.2021
Kabul Tarihi / Accepted: 20.11.2021

Araştırma Makalesi/Research Article
DOI: 10.38065/euroasiaorg.759

ÖZET

Livedo reticularis (LR), deride menekşe renkli, ağ benzeri siyanotik bir patern ile karakterize hiperpigmente renk değişikliğidir ve daha çok ekstremitelerde ve gövdede görülür. LR bütünlüğü bozulmamış dairemsi ağlar şeklindedir. Şayet sirküler ağımsı görünüm bozularak düzensiz kırık bir patern gösterirse livedo racemosa (LRC) olarak tanımlanır. LR, genç ve orta yaşlı kadınları etkileyen iyi huylu, birincil bir hastalıktır. LRC ise ikincil bir hastalıktır, patolojik ve kalıcıdır. LR'de, canlı konik renk değişikliği simetrik, geri dönüşümlü ve tekdüzedir. LRC'da, canlı konik renk değişikliği geri döndürülemez ve kırıktır. Konsept olarak, patolojik livedoid formun LCR olduğu belirtilmiş ise de, klinik çalışmalarda LR ile LRC arasında kesin bir ayırım yoktur ve genellikle 'livedo retikularis' her ikisini de tanımlamak için kullanılmaktadır.

Çalışmamız Ocak 2013 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında livedo retikularis tanısı konulan sekiz hastayı kapsamaktadır. Hastalarımızın birisi erkek diğerleri kadın idi. Yaşları 25 ile 70 yıl arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 45.5 ± 16.7 yılı.

Başlıca yakınmalar soğukluk, uyuşukluk ve ağrı olmakla birlikte tüm hastalarda estetik kaygı ön plandaydı. Fizik muayenede tüm hastaların alt ekstremitelerinde menekşe renginde, balıkçı ağına benzer görünüm dikkati çekmekteydi. Hastaların altısında venöz yetmezlikte eşlik etmekteydi. Uyguladığımız tedavi sonucu venöz yetmezlik olan olgularda düzelme oldu. Ancak, kozmetik amaçla uyguladığımız vazodilatör tedavi sonucu ağımsı görünümde bariz bir düzelme olmadı.

Livedoid vaskülopatinin, başlangıcından birkaç yıl sonra nörovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonlar gelişme riski olduğundan, bu hastaların izlenmesi önemlidir. COVID-19 pandemisi döneminde pulmoner belirtilerden önce LR görülebileceği göz önüne alınarak COVID-19 tanısını ekarte etmek için bu olgularda gerekli tetkiklerde yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Livedo Retikularis, Livedo Racemosa, Livedoid Vaskulopati.

ABSTRACT

Livedo reticularis (LR) is a hyperpigmented discoloration of the skin characterized by a violet, reticulated cyanotic pattern, and is more common on the extremities and trunk. LR is in the form of intact circular networks. If the circular reticulated appearance is distorted and shows an irregular fracture pattern, it is defined as livedo racemosa (LRC). LR is a benign, primary disease that affects young and middle-aged women. LRC, on the other hand, is a secondary disease, pathological and permanent. In LR, the vivid cone discoloration is symmetrical, reversible, and uniform. In LRC, the vivid cone discoloration is irreversible, and fractured. Although it has been stated as a concept that the pathological livedoid form is LCR, there is no clear distinction between LR and LRC in clinical studies and generally 'livedo reticularis' is used to describe both.

Our study includes eight patients diagnosed with livedo reticularis between January 2013 and May 2021. One of our patients was male and the other was female. Their ages ranged from 25 to 70 years and the mean age was 45.5 ± 16.7 years.

Although the main complaints were coldness, numbness and pain, aesthetic anxiety was prominent in all patients. On physical examination, violet-colored fishing net-like appearances were noted on the lower extremities of all patients. It was accompanied by venous insufficiency in six of the patients. As a result of the treatment we applied, there was improvement in venous insufficiency. However, as a result of the vasodilator treatment we applied for cosmological purposes, there was no obvious improvement in the reticulated appearances.

Because of the risk of developing neurovascular and cardiovascular complications several years after the onset of livedoid vasculopathy, it is important to monitor these patients. Considering that LR may be seen before pulmonary symptoms during the COVID-19 pandemic period, necessary tests should be performed to rule out the diagnosis of COVID-19 in these cases.

Keywords: Livedo Reticularis, Livedo Racemosa, Livedoid Vasculopathy.

GİRİŞ

Livedo reticularis (LR), derideki kan akışındaki temel değişiklikleri yansıtan kalıcı, menekşe renkli, ağ benzeri siyanotik bir patern ile karakterize hiperpigmente renk değişikliğidir ve daha çok ekstremitelerde ve gövdede görülür (Sancioğlu ve ark., 2013). Bir vazospastik vasküler hastalık olan LR'in ana fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, organik ya da işlevsel nedenlerle arteriyollerin daralmasının, kapiller ve venüllerdeki dilatasyonun yer aldığı düşünülmektedir (Kadan ve ark., 2013). LR'nin nedenleri çoktur ve en yaygın olarak bağ dokusu hastalıkları, vaskülit, hiperkoagülabilite ve embolik olayları içerir (Rose ve ark., 2013).

LR sirküler bütünlüğü bozulmamış ağlar şeklindedir. Şayet sirküler ağımsı görünüm bozularak düzensiz kırık desen paterni gösterirse livedo racemosa (LRC) olarak tanımlanır. LR, genç ve orta yaşlı kadınları etkileyen iyi huylu, birincil bir hastalıktır. Livedo racemosa (LRC) ise ikincil bir hastalıktır, patolojik ve kalıcıdır. LR'de, canlı konik renk değişikliği simetrik, geri dönüşümlü ve tekdüzedir. LRC'da, canlı konik renk değişikliği simetrik, geri döndürülemez ve kırıktır. Konsept olarak, patolojik livedoid formun LCR olduğu belirtilmiş ise de, klinik çalışmalarda LR ile LRC arasında kesin bir ayırım yoktur ve genellikle 'livedo retikularis' tüm livedo türlerini tanımlamak için kullanılmaktadır (Sangle ve D'Cruz., 2015). Patolojik livedo sınıflandırması yakın zamana kadar net değildi. Bununla birlikte, antifosfolipid sendromu (APS) için revize edilmiş sınıflandırma kriterlerinde, patolojik livedo, gövde, kol veya bacak derisinin kalıcı, yeniden ısınmayla geri dönüşü olmayan, mor, kırmızı ve mavi, retiküler veya benekli paterni olarak tanımlanmıştır (Sangle ve D'Cruz., 2015).

Sistemik ilişkisi olmayan LR üç farklı antiteye (izyolojik, primer ve idiopatik) ayrılabilir. Olguların çoğu sekonder ise de tüm olguların herhangi bir sistemik bulgu gelişmesi riskine karşı uzun süreli izlemi önemlidir (Goyal ve ark., 2019). Fizyolojik LR olgularında, retiküler renk değişikliği, soğuğa maruz kalındığında meydana gelir ve etkilenen ekstremitenin ısıtılmasıyla tamamen çözülür. Fizyolojik LR, cutis marmorata olarak da bilinir. En sık prematüre bebeklerde, yeni doğanlarda ve açık tenli bayanlarda rastlanır ve genellikle alt ekstremiteleri tutar (Uthman IW, Khamashta., 2006). Fizyolojik LR genellikle kendiliğinden düzelse de Down sendromu, Trizomi 18, Cornelia de Lange sendromu, adams-oliver sendromu olan hastaları yaşamları boyunca komplike hale getirebilir (Dean, 2011). Primer LR olgularında altta yatan bir rahatsızlık yoktur. İlginç bir şekilde, ekstremita elevasyonu primer LR'deki renk bozulmasını azaltır. İdiopatik LR ise renk değişikliğinin kalıcı olması nedeniyle daha önce bahsedilen iki livedo formundan (iyatrojenik ve primer) farklıdır. Liveoid patern cildin ısınmasıyla azalabilse de asla tamamen düzelmez. İdiopatik LR aynı zamanda bir dışlama tanısıdır, ancak bazı yazarlar bunun antifosfolipid antikor

sendromu veya Sneddon sendromunun erken, tanınmayan bir tezahürü olabileceğine inanmaktadır (Dean, 2011).

Sistemik ilişkilere sahip LR'ye sekonder LR denir. Sekonder LR'nin nedenleri arasında, belirtilen ana nedenlerden biri amantadin kaynaklı LR'dir. Sekonder LR'nin diğer önemli nedenleri, antifosfolipid sendromu, kriyoglobulinemi, polisitemi vera, Sneddon sendromu ve trombotik trombositopenik purpura gibi hematolojik durumlar; küçük ve orta damar vaskülit gibi otoimmün bozukluklar; sistemik eritematozus ve sistemik skleroz gibi bağ dokusu hastalıkları; frengi, tüberküloz, bruselloz, mikoplazma pnömonisi, parvoviru B19, Parkinson hastalığı gibi enfeksiyonlar; ve minosiklin, katekolaminler, kinidinler ve gemsitabin gibi ilaçlardır (Goyal ve ark., 2019).

HASTALAR VE METOT

Çalışmamız Ocak 2013 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında livedo retikularis tanısı konulan hastalardan sekizini kapsamaktadır. Tüm hastalarda tanı klinik olarak konuldu, biyopsi yapılmadı. Hastalarımızın birisi erkek diğerleri kadın idi. Yaşları 25 ile 70 yıl arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 45.5 ± 16.7 yıldı. Vasküler Doppler ve rutin laboratuvar tetkikleri yapıldı. COVID-19 salgını döneminde başvuran hastalarımızda polimeraz zincir reaksiyonu testi (PCR) ve radyolojik görüntüleme tetkikleri de yapıldı.

BULGULAR

Başlıca yakınmalar soğukluk, uyuşukluk ve ağrı olmakla birlikte tüm hastalarda estetik kaygı ön plandaydı. Fizik muayenede tüm hastaların alt ekstremitlerinde menekşe renginde, balıkçı ağına benzer ağimsı görünüm dikkati çekmekteydi (Şekil 1) ve periferik nabızları açıktı. Hastaların altısında venöz yetmezlikte eşlik etmekteydi. Ayrıca, iki hastada sinüzit ve iki hastada migren mevcuttu (Tablo 1). Bir hastaya da koroner arter hastalığı nedeniyle daha önce stent konmuştu. Hastaların birinde eşlik eden ağrılı cilt lezyonları mevcuttu (Şekil 2). Kozmotik amaçla tüm olgularda vazodilatatör tedavi uyguladık. Ayrıca, venöz yetmezlik olan olgularda günde iki kez mikronize flavonoid fraksiyonu (diosmin 450 mg ve hesperidin 50 mg) içeren tabletler de tedaviye eklendi. Tedavi sonucu livedoid görünüm düzelmese de venöz yetmezlikte gerileme oldu. Bir hastamızda eşlik eden cilt lezyonları iyileşti (Şekil 3). Hastalarımıza soğuktan kaçınmaları ve vazokonstriktör etkili ilaçları kullanmamaları ve tütün ürünlerinden uzak durmaları önerildi.

Tablo 1. Hastaların yaşları, cinsiyetleri ve eşlik eden hastalıkları

Yaş	Cinsiyet	Eşlik eden hastalıklar
53	Kadın	Venöz yetmezlik, sinüzit
46	Kadın	Venöz yetmezlik, guatr
70	Erkek	Venöz yetmezlik, sol alt ekstremitede iç malleol civarında venöz ülser
25	Kadın	Sinüzit
37	Kadın	Venöz yetmezlik, Bacaklarda kızarıklık
26	Kadın	Venöz yetmezlik, ağrılı cilt lezyonları
66	Kadın	Koroner arter hastalığı, migren, guatr
41	Kadın	Venöz yetmezlik, migren



Şekil 1. Alt ekstremitelerde yaygın ve devamlılık gösteren balıkçı ağına benzeyen ağımsı görünümeler mevcut.



Şekil 2. Ağımsı görünümeler ve ağrıya neden olan cilt lezyonları dikkati çekmektedir.



Şekil 3. Cilt lezyonlarının iyileşmesine rağmen retiküler livedoid görünüm devam etmektedir.

TARTIŞMA

Geçici veya kalıcı, lekeli, kırmızımsı-mavi ila mor, ağ benzeri siyanotik patern ile karakterize bir kutanöz fizik muayene bulgusu olan LR, çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda ortaya çıkabilen kan akış bozukluğunun bir tezahürüdür. Bebekliğin fizyolojik cutis marmorata'sında olduğu gibi iyi huylu veya lupus eritematosus vaskülitinde olduğu gibi ciddi olabilirler. Yaşamın ilk haftalarında meydana gelen üşümeye karşı normal fizyolojik bir tepki olan kutis marmorata, gövde ve ekstremitelerde çok daha ince simetrik bir desene sahiptir ve sıcak havalarda kaybolur. Kollajen damar hastalıklarına sekonder yenidoğan döneminde de bulunabilen livedoid vaskülopati, çok daha kaba retiküler paterne sahiptir (Amitai ve ark., 2000).

LR, dermis-subcutis sınırındaki küçük ve orta arterlerin daralmasından kaynaklanan, çoğunlukla üst ve alt ekstremiteleri içeren derinin mor retiküler beneklenmesini ifade eder (Toubi ve ark., 2005). Patofizyolojik olarak, primer LR'nin spontan arteriolar vazokonstriksiyon ile müteakip dermal hipoksi ve venöz pleksus deoksijenasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

LR'nin histopatolojisi, gerçek vaskülit kanıtı olmaksızın endoteliti ve obliteran endarteriti gösterir (Toubi ve ark., 2005). Ayrıca deri biyopsilerinin değerlendirilmesinde dermal küçük damarlarda miksomatoz materyalin gözden kaçması mümkün olduğundan seri kesitlerin incelenmesi zorunludur (González-Moure ve ark., 2021). Kutis marmorata'da histolojik bulgular spesifik olmadığı için histolojik tetkik şart değildir. Histolojik incelemede genellikle derin dermiste hiperplazi ve şişmiş endotelial hücreler, bazen genişlemiş damarlar ve venöz göllerle birlikte genişlemiş kılcal damarlar dikkati çeker. Bazı hastalarda histopatolojik anormallikler çok azdır veya hiç yoktur (Amitai ve ark., 2000). Hastalarda vasküler sistem muayenesi genellikle normaldir. Ancak, venöz yetmezlik gibi eşlik eden vasküler sistem hastalıkları da varsa kalp damar cerrahisi konsültasyonu istenmelidir.

Bu hastalıktaki karakteristik menekşe rengi ağımsı beneklenme kutanöz mikrovasküler sistemdeki patofizyolojik değişikliklerden kaynaklanır. Anatomik olarak dermis, dikey olarak yönlendirilmiş çıkan arterioller yoluyla perfüze edilir. Bireysel arterioller, cilt yüzeyinde kılcal bir yatakta arborize olur. Sonunda, kapiller yataklar konik görümlü, periferik yerleşimli subpapiller venöz pleksusa boşalır. Bu konilerin yüzeye doğru yönlendirilmiş 1 ila 4 cm'lik bir tabanı vardır. Karakteristik ağ benzeri canlı beneklenme, perfüzyonun azaldığı yan yana koniler arasındaki bir anastomoz alanını temsil eder (Dean, 2011).

COVID-19'un en sık görülen semptomları konjesyon, öksürük, nefes darlığı olmakla birlikte, hastaların %20,4'ünde cilt semptomları görülebilir (Gottlieb ve Long, 2021). Bazı çalışmalar, ACE2'nin deride de bulunduğundan dolayı COVID-19 hastalığında LR gibi bazı dermatolojik belirtilerin görülmesinin muhtemel olduğunu bildirmiştir (Gottlieb ve Long, 2021). Nitekim COVID-19 hastalarının çoğunda konjesyon, öksürük ve nefes darlığı gibi solunum şikayetleri olsa da, bazı hastalar herhangi bir pulmoner semptom olmaksızın başvurabilir. Dermatolojik bulguların solunum semptomlarından önce ortaya çıkabileceğini bildirilmiş ise de, birkaç gün sonra da çıkabileceği öne sürülmüştür (Gottlieb ve Long, 2021). Bir teoriye göre, sitokin fırtınası, endotel hücrelerinin ve makrofajların aktivasyonu nedeniyle COVID-19 hastalarında trombofilik arterite neden olur. Başka bir teoriye göre, LR benzeri lezyonlar, diğer organlardan türetilen mikro-trombüslerin birikmesiyle kutanöz mikro-vasküler sisteme kan akışının azalmasının bir sonucu olabilir (Özdemir ve ark., 2021). Bundan dolayı, pandemi döneminde livedoid vaskülopati olan hastalarda PCR testi ve toraksın radyolojik incelemesi de yapılmalıdır.

Livedoid vaskülopatinin, kronik venöz yetmezlik, derin ven trombozu, bağ dokusu hastalıkları, solid organ karsinomları, hematolojik maligniteler, faktör V Leiden (FVL) mutasyonu, protein C eksikliği, APS, artmış homosistein seviyeleri, fibrinolizde anormallikler, artmış trombosit aktivasyonu ve orak hücre hastalığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Basaranoglu ve ark., 2016; Gonzalez-Santiago ve Davis., 2006). Nitekim birçok hastamızda kronik venöz yetmezlik tespit edilmiştir (Tablo 1). Bu olgularda altta yatan nedenler düzelirse livedoid görünümde gerilemektedir.

Atriyal miksoma tanısı konulan bir LR olgusunda tümörün çıkarılmasıyla livedoid görünümün düzeldiği bildirilmiştir (González-Moure ve ark., 2021).

Bugüne kadar livedoid vaskülopati için ideal ve etkin bir tedavi tanımlanmamıştır. Semptomatik LR hastalarında ekstremiteler elestasyonu ve kompresyon uygulanması gibi konservatif önlemler yardımcı olabilir. Altta yatan bir rahatsızlık varsa tedavi edilmelidir (Sajjan ve ark., 2015). Potansiyel olarak faydalı olabileceği öne sürülen ilaçlar arasında antikoagülanlar, antiplatelet ajanlar, immüno-supresanlar, pentoksifilin, danazol ve doku plazminojen aktivatörü bulunur. İdiyopatik LR durumunda soğuktan kaçınılmalıdır. Ayrıca, kan basıncı kontrolü, varsa eşlik eden diyabet gibi hastalıkların tedavisi, sigarayı bırakma ve ideal vücut ağırlığının korunması yararlıdır. Genellikle düşük doz aspirin ve klopidogrel gibi antiplatelet ilaçlar ve nifedipin ve pentoksifilin gibi vazodilatörler kullanılmaktadır. Ancak şimdiye kadar tedavilerin sonuçları pek tutarlı olmamıştır (Maessen-Visch ve ark., 1999). Bu hastalarda son çare olarak kozmotik amaçlı vazodilatör tedavisi denenebilir. Bazı olgularda semptomların yaşla birlikte kendiliğinden düzelebileceği de bildirilmiştir (Sajjan ve ark., 2015).

SONUÇ

Livedoid vaskülopatinin, başlangıcından birkaç yıl sonra nörovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonlar gelişme riski olduğundan, bu hastaların izlenmesi önemlidir. Livedoid vaskülopatiyeye eşlik eden venöz yetmezlik olgularında mikronize flavonoid deriveleri de kullanılmalıdır. COVID-19 pandemisi döneminde pulmoner belirtilerden önce LR görülebileceği göz önüne alınarak gerekli tetkiklerde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alavi A, Hafner J, Dutz JP, Mayer D, Sibbald RG, Criado PR, et al. Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Dec;69(6):1033-1042.
2. Amitai DB, Fichman S, Merlob P, Morad Y, Lapidoth M, Metzker A. Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical findings in 85 patients. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(2):100-4. doi: 10.1046/j.1525-1470.2000.01723.x. PMID: 10792796.
3. Basaranoğlu G, İdin K, Umutoğlu T, Esen A, Bakan M. Livedoid vasculopathy and anesthetic management in cesarean delivery. *Bakırköy Tıp Derg* 2016;12(4):224-226.
4. Dean SM. Livedo reticularis and related disorders. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011 Apr;13(2):179-91. doi: 10.1007/s11936-011-0115-z. PMID: 21287303.
5. González-Moure C, Casas-Fernández L, Molinos-Castro S, Varela-García PM, Suárez-Peñaranda JM. Cardiac myxoma presenting as relapsing livedo reticularis. *Int J Dermatol.* 2021 Apr 20. doi: 10.1111/ijd.15608. Epub ahead of print. PMID: 33880772.
6. Gonzalez-Santiago TM, Davis MD. Update of management of connective tissue diseases: Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol* 2006;142;1413-1418.
7. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(9):1715-1721. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.011.
8. Goyal P, Dayal S, Sahu P. Generalized Livedo Reticularis: A Rare Variety. *Indian J Dermatol.* 2019 Jan-Feb;64(1):59-61. doi: 10.4103/ijd.IJD_246_18. PMID: 30745637; PMCID: PMC6340240.

9. Kadan M, Karabacak K, Kaya E. Vazospastik damar hastalıkları. *Damar Cer Derg* 2013;22(2):225-237.
10. Maessen-Visch MB, Koedam MI, Hamulyák K, Neumann HA. Atrophie blanche. *Int J Dermatol*. 1999;38:161-72.
11. Özdemir Ö, Pala AA, Şeker E. Dermatological manifestations in COVID-19 disease. *Sakarya Med J*. 2021: 11(1):282-220.
12. Rose AE, Saggar V, Boyd KP, Patel RR, and McLellan B. *Dermatology Online Journal*. 2013;9(12):1.
13. Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM. Livedo reticularis: A review of the literature. *Indian Dermatol Online J*. 2015 Sep-Oct;6(5):315-21. doi: 10.4103/2229-5178.164493. PMID: 26500860; PMCID: PMC4594389.
14. Sancioğlu H, Gürçay E, Karaahmet ÖZ, Çakıcı A. factor V Leiden mutation associated with Sneddon syndrome. *J Clin Analytic Med*. DOI: 10.4328/JCAM.2006.
15. Sangle SR and D’Cruz DP. Livedoid vasculopathy: an enigma. *IMAJ* 2015;17:104-107.
16. Toubi E, Krause I, Fraser A, Lev S, Stojanovich L, Rovensky J, et al. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Jul-Aug;23(4):499-504. PMID: 16095119.
17. Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2006;33(12):2379-82.