

Acta Med Croatica, 66 (Supl. 1) (2012) 19-24

Vaskulitis i vaskulopatija

ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ

Klinička bolnica "Sveti Duh", Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Zagreb, Hrvatska

Kod ulceracija donjih ekstremiteta, najvažniju ulogu, među mnogobrojnim poznatim sastavnicama patofiziološkog procesa, imaju oštećenja krvnih žila. Vaskulitisom se označava heterogena skupina kliničkih entiteta, kojima je zajedničko obilježje upalni proces stijenke arterija i vena bilo koje veličine i u bilo kojem organu, a u koži vrlo često. Kod vaskulopatija riječ je o oštećenju stijenke krvnih žila i kapilara, npr. nekim medikamentima. Klasifikacija vaskulitisa prema veličini krvne žile služi za razumijevanje među kliničarima i istraživačima, a ne kao dijagnostičko sredstvo. Prema histološkom nalazu, pregledom bioptata stijenke krvne žile, vaskulitisi se mogu podijeliti u tri skupine: limfocitni, leukocitoklastični i granulomatozni. Livedoidni vaskulitis ("livedo retikularis") najčešće pogađa žene i lokaliziran je uglavnom na donjim ekstremitetima. Etiologija livedoidnog vaskulitisa može biti posljedica autoimunih bolesti, posljedica opstrukcije kapilara krioglobulinima ili antifosfolipoidnog sindroma. Livedoidna vaskulopatija (LV) je hijalinizacijska bolest vaskulature, s trombozama i ulceracijama na donjim ekstremitetima, nepoznate etiologije. LV je izdvojena kao zasebna bolest koja obično nije posljedica drugih primarnih bolesti. Obilježja LV su: 71% oboljelih su žene, prosječna životna dob je 45 godina, raspon je 10-85 godina, bolest u 80,8% slučajeva zahvaća donje ekstremitete bilateralno, u 68,9% slučajeva bolest se prezentira ulceracijama, iza ulceracija može se razviti atrophie blanche u 71,1% slučajeva, u 74,1% slučajeva nalazi se smanjenje u transkutanoj oksimetriji, u 22,2% bolesnika nalazi se mutacija u faktoru V (heterozigoti Leiden), smanjena je aktivnost proteina C u 13,3% slučajeva, mutacija gena za protrombin (G20210A) u 8,3% slučajeva, lupus antikoagulant pozitivan u 17,9% bolesnika, antikardiolipinska antitijela pozitivna u 28,6% bolesnika, povišena je razina homocisteina u 14,3% bolesnika, histološki pregled krvne žile pokazuje intaluminu trombozu u 97,8% bolesnika, direktna imunofluorescencija uzorka krvne žile pokazuje imunoglobuline i komponente komplementa u krvnim žilama na površini, u sredini dermisa ali i duboko u dermisu. Imunofluorescentna slika različita je od bolesti imunih kompleksa. Neki od lijekova kojima se pokušava liječiti LV su: pentoksifilin, niskomolekularni heparin, hiperbarična oksigenoterapija, metilprednizolon i.v. s pentoksifilinom, rekombinantni tkivni aktivator plazminogena, intravenski imunoglobulini, kombinacija fenformina (bigvanid) i etilestrenola (anabolički steroid), varfarin, heparin, sistemska fotokemoterapija (PUVA terapija s peroralnim uzimanjem psoralena), niskomolekularni dekstran. Inficirane ulceracije liječe se antibioticima. Može se primijeniti kombinirana terapija folnom kiselinom, vitaminom B12 i vitaminom B6.

KLJUČNE RIJEČI: vaskulitis, livedoidna vaskulopatija**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Prof. dr. sc. Asja Stipić Marković, dr. med.
Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju
Klinička bolnica "Sveti Duh"
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Kod ulceracija donjih ekstremiteta najvažniju ulogu, među mnogobrojnim poznatim sastavnicama patofiziološkog procesa, imaju oštećenja krvnih žila, bilo onih koje opskrbljuju tkivo energijom i obrambenim čimbenicima (arterije i njihovi ogranci sve do kapilara), ili onih koje deriviraju vensku krv s periferije prema

utoku u desno srce. Svi navedeni ogranci krvožilnog sustava mogu biti zahvaćeni u sustavnim bolestima pod zajedničkim nazivom *vaskulitis*. Vaskulitisom se označava heterogena skupina kliničkih entiteta, kojima je zajedničko obilježje upalni proces stijenke arterija i vena bilo koje veličine i u bilo kojem organu, a vrlo često u koži (1). Kod ulceracija donjih ekstremiteta

promjene na arterijama čine oko 20% dok su znatno češe zastupljene promjene na venama (oko 70-80%). Upala zida krvne žile u vaskulitisu može biti posljedica penetracije malih imunih kompleksa u stijenku u kojoj aktiviraju komplement, nadalje, posljedica celularne citotoksičnosti ovisne o antitijelima, aktivacije endotela ili koagulopatije itd. Kod *vaskulopatija* riječ je o oštećenju stijenke krvnih žila i kapilara, npr. nekim medikamentima, nedostatkom C-vitamina, atrofijom i degenerativno promijenjenom kožom starijih osoba, odlaganjem amiloida, otrovanjima ili se može raditi o liveoidnoj vaskulopatiji koja je 1998. godine opisana kao zaseban entitet bez drugih popratnih bolesti ili uzroka.

PODJELA VASKULITISA

Tijekom vremena su prepoznavani razni oblici upala krvnih žila i definirani kao posebni kliničko-patološki sindromi, ali se najviše koristi klasifikacija vaskulitisa na temelju veličine žilja (sl. 1).



Sl. 1. Klasifikacija vaskulitisa

Naziv vaskulitis malih krvnih žila (VMŽ) uključuje promjene na arteriolama, venulama i kapilarama od kojih su potonje dvije lokalizacije češće pogođene nego arteriole (slika 2, tablica 1). Naziv VMŽ ne znači da su to patohistološki i etiološki iste bolesti (2). U toj skupini mogu se naći razni entiteti: od reakcija na lijekove do malignih bolesti (3,4).

Prema histološkom nalazu, pregledom bioptata stijenke krvne žile, vaskulitisi se mogu podijeliti u tri skupine:

- Limfocitni
- Leukocitoklastični
- Granulomatozni

Livedoidni vaskulitis

Livedoidni vaskulitis (*“livedo retikularis”*) najčešće pogađa žene i lokaliziran je uglavnom na donjim



Sl. 2. Vaskulitis malih krvnih žila

ekstremitetima. Etiologija liveidnog vaskulitisa može biti posljedica autoimunih bolesti kao što je poliarteritis nodoza, nadalje, može biti posljedica opstrukcije kapilara krioglobulinima (antitijelima koji precipitiraju na hladnoći) i treće, posljedica antifosfolipoidnog sindroma kod kojeg se formiraju mali krvni ugrušci koji dovode do recidivirajućih tromboza u arterijama i venama zbog autoantitijela usmjerenih protiv kardiolipina u unutrašnjim membranama mitohondrija.

Podjela vaskulitisa prema etiopatogenezi

Upalu stijenke krvožilja često je teško dokazati, a kadkada je i nakon patohistološkog nalaza teško objasniti sve pronađene promjene ili pronaći njihov uzrok. Prema raznorodnim etiopatogenetskim mehanizmima vaskulitise se može klasificirati u 4 skupine:

- Prva skupina (sistemski nekrotizirajući vaskulitisi): poliarteritis nodoza, Churg-Straussov sindrom, reumatoidni vaskulitis, Wegenerova granulomatoza, esencijalna krioglobulinemija
- Druga skupina (hipersenzitivni vaskulitisi):
- *Primarni*: mikroskopski poliarteritis nodoza, Henoch-Schonlein purpura, hipersenzitivni vaskulitis, eritema elevatum
- *Sekundarni*: miješana krioglobulinemija, serumska bolest, urtikarijalni vaskulitis (hipokomplementemični vaskulitis), vaskulitis pridružen infektivnim bolestima, bolestima vezivnog tkiva, neoplazmama, lijekovima, hepatitisu, kolitisu i nakon transplantacije

Tablica 1.

Klasifikacijski kriteriji Američkog reumatološkog društva za vaskulitis malih krvnih žila

<i>Henoch-Schonleinova purpura</i>	<i>Mikroskopski poliangiitis</i>	<i>Wegenerova granulomatoza (2 od 4 kriterija)</i>
1. Abdominalne kolike ili crijevna angina	1. Osip	1. Upala grla ili nosa
2. Palpabilna purpura	2. Gubitak na težini	2. Plućni infiltrati
3. Mlađa životna dobi, ispod 20 g.	3. Glomerulonefritis i plućni kapilaritis	3. Mikrohematurija
4. Granulociti u bioptatu arteriole ili vene	4. P-ANCA	4. Granulociti u bioptatu stijenke arterije
		Dodatno: c-ANCA
<i>Churg-Straussov sindrom (4 od 6 kriterija)</i>	<i>Esencijalna krioglobulinemija</i>	<i>Leukocitoklastični angiitis</i>
1. Astma	1. Kožni apscesi	1. Palpabilna purpura
2. Eozinofilija periferne krvi >10%	2. Artralgijske, mialgijske, periferna neuropatija	2. Zahvaćenost arteriola, meta-arteriola, venula i kapilara
3. Mono- ili polineuropatija	3. Glomerulonefritis	3. Veliki neutrofili s fragmentiranim jezgama, ekstravazacija eritrocita, nekroza postkapilarnih venula
4. Migrirajući plućni infiltrati	4. Sindroma Raynaud	4. Samo kožne promjene, nema zahvaćenosti drugih organa
5. Bol ili otok u paranazalnim sinusima	5. Sindroma Sjogren	
6. Tkivna eozinofilija		

Tablica 2.

Simptomi vaskulitisa

<i>Zahvaćeni organ</i>	<i>Vaskulitisi skupine I</i>	<i>Vaskulitisi skupine II</i>	<i>Vaskulitisi skupine III</i>
Koža	Palpabilna purpura, ulceracije, ishemija prstiju	Purpura-makula, bule, vezikule, Raynaudov fenomen	Raynaudov fenomen
Mišići i kosti	Artritis, mialgije, slabost	Artralgijske, mialgijske, blagi, simetrični artritis	Polimialgija, blagi artritis
Mozak	Cerebrovaskularni incident, encefalopatija	Cerebrovaskularni incident	CVI, gubitak vida, glavobolja
Periferni živci	Mononeuritis multiplex, Polineuropatija	Polineuropatija	Sindrom karpalnog kanala
Probavni trakt	Ishemija crijeva, melena, pankreatitis	Abdominalna kolika, intususcepcija, krvarenje	Ishemija crijeva
Srce	Angina, infarkt miokarda, kard.dekomp., perikarditis	Perikarditis, miokarditis	Angina, dispneja, kard. dekompenzacija
Bubreg	Hematurija, renalna insuficijencija, hipertenzija	Hematurija, nefrotski sindrom	Hematurija, skleroza renalne arterije
Pluća	Hemoptiza, kašalj, dispneja, pleuralna bol	Hemoptiza	Hemoptiza, kašalj

- Treća skupina (arteritis gigantskih stanica): temporalni arteritis, Takayasu arteritis
- Četvrta skupina (miješani uzroci): Kawasakijev sindrom, Behcetova bolest, Koganov sindrom, trombangitis obliterans, angiocentrične limfoliferativne lezije

SIMPTOMI VASKULITISA

Simptomi vaskulitisa prikazuju se kao simptomi višesustavnih poremećaja (tablica 2).

Digitalne ulceracije u sistemskoj sklerozi

Digitalne ulceracije se javljaju u oko 50% oboljelih od sistemske skleroze (5,6). S napredovanjem bolesti nastaju bolne ulceracije sa sklonošću infekcijama, dok se

u težim slučajevima razvijaju gangrenozne promjene do amputacija i autoamputacija distalnih falangi. Ishemija tkiva može zahvatiti epidermis, dermis, supkutis, ali i lokalno mišićno tkivo i kost.

Livenoidna vaskulopatija

Livedoidna vaskulopatija (LV) je hijalinizacijska bolest vaskulature s trombozama i ulceracijama na donjim ekstremitetima, nepoznate etiologije. Bolest je kroničnog tijeka a ulceracije cijele bijelim, zvjezdolikim ožiljcima pod nazivom *atrophie blanche*. LV je izdvojena kao zasebna bolest koja obično nije posljedica drugih primarnih bolesti. Nažalost, biopsijski uzorci kože koji pomažu u postavljanju dijagnoze ne pokazuju

patognomoničan nalaz. Nema znakova vaskulitisa već se nalaze segmenti hijalinizacije, zadebljanja stijenke, proliferacije endotela i fokalnih tromboza. U lezijama se mogu naći antitijela i komplement ali je to posljedica upijanja tih molekula iz lumena u patološki promijenjenu stijenku, a ne pokazatelj njihove patogenetske uloge. Dokazana je aktivacija trombocita i limfocita a bez povećanja upalnih biljega (7). U skupini bolesnika s dokazanom LV nađena su sljedeća obilježja (8):

- 71% oboljelih su žene
- Prosječna životna dob je 45 godina
- Raspon je 10-85 godina
- Bolest u **80,8%** slučajeva zahvaća donje ekstremitete bilateralno
- U **68,9%** slučajeva bolest se prezentira ulceracijama
- Poslije ulceracija se u 71,1% slučajeva može razviti *atrophie blanche*
- U 74,1% slučajeva nalazi se smanjenje transkutane oksimetrije
- U 22,2% bolesnika nalazi se mutacija u faktoru V (heterozigoti Leiden)
- U 13,3% slučajeva smanjena je aktivnost proteina C
- U 83,% slučajeva dolazi do mutacije gena za protrombin (G20210A)
- Lupus antikoagulant pozitivan je u 17,9% bolesnika
- Antikardiolipinska antitijela su pozitivna u **28,6%** bolesnika
- Povišena je razina homocisteina u 14,3% bolesnika
- Histološki pregled krvne žile pokazuje intaluminálnu trombozu u **97,8%** bolesnika
- Direktna imunofluorescencija uzorka krvne žile pokazuje imunoglobuline i komponente komplementa u krvnim žilama na površini, u sredini dermisa, ali i duboko u dermisu. Imunofluorescentna slika razlikuje se od bolesti imunih kompleksa.

Histološki nalaz u livedoidnoj vaskulopatiji

Histološka slika mijenja se s progresijom bolesti. U ranom stadiju bolesti, u gornjim slojevima dermisa, zapažaju se infiltrati limfocita u okolici venula, u stijenci fibrin, a u lumenu fibrinski trombi. U poodmaklom stadiju bolesti infiltrati limfocita perivaskularno prisutni su i u dubljim slojevima, rijetki neutrofilni u površinskom dermisu, fibrin u stijenci venula, trombi koji okludiraju lumen venula, obilje ekstravazata eritrocita, edem papilarnog dermisa, katkada spongioza koja dovodi do stvaranja intraepidermalnih mjehurića te ponekad epidermalna nekroza. U krajnjem stadiju bolesti infiltrati limfocita su rijetki, a dominira skleroza gornjih dijelova dermisa uz brojne teleangiektazije,

dok je epidermis tanak. Elektronskom mikroskopijom se vidi da su kapilare dilatirane čak do 100 mikrometara širine, endotel im je stanjen, a lumen obliteriran depozitima fibrina. Eritrociti i trombociti su zarobljeni u fibrinu, a i endotelne stanice su nadomještene fibrinom. Krvne žilice su uronjene u gusto, fibrotično vezivno tkivo koje je u krajnjoj fazi bolesti nadomjestilo dermalne žilice.

Diferencijalna dijagnoza

Inicijalni simptomi su bolne purpure-makule na koljenima i stopalima. Ne javljaju se edemi potkoljenica niti venska insuficijencija. Za razliku od toga, dermatitis s ulceracijama zbog venske staze obično je bezbolan, a prati ga edem. Kod bolesnika s livedoidnom vaskulopatijom mogu se naći deficiti krvnih faktora kao što su faktor V Leiden i protein C. Međutim, deficiti krvnih faktora češći su u bolesnika s venskom insuficijencijom i ulceracijama potkoljenica. U livedoidnoj vaskulopatiji mogu se naći abnormalnost fibrinolize, povećana aktivnost trombocita i povećana razina homocisteina. Livedoidna vaskulopatija ipak nije toliko bolna kao hipertenzivni ishemični ulkusi koji su obično veći i nemaju teleangiektatične promjene. Kronični periarteritis nodoza može biti praćen bolnim ulceracijama ali se može razlikovati na temelju popratnih nodusa. Opisani slučaj bolesnice s livedoidnom vaskulopatijom i hiperkoagulabilitetom tijekom liječenja Sjogrenovog sindroma (9). Opisana je i livedoidna vaskulopatija u bolesnice s multiplim mijelomom (10). I u bolesnice sa SLE opisane su livedoidna vaskulopatija i rekurentne tromboze pa se spekuliralo o seronegativnom antifosfolipoidnom sindromu (11).

Terapija livedoidne vaskulopatije

Lijekovi kojima se pokušava liječiti LV su:

- Pentoksifilin (3x400 mg). Smatra se da poboljšava protok krvi kroz kapilare pojačavajući fleksibilnost eritrocita i time reducirajući viskoznost krvi
- Niskomolekularni heparin (12)
- Hiperbarična oksigenoterapija. U nekih bolesnika postiže se cijeljenje vrijeda, dok u drugih terapija nema učinka. Nuspojave ove terapije nisu zabilježene (13,14)
- Metilprednizolon i.v. s pentoksifilinom (15)
- Rekombinantni tkivni aktivator plazminogena primjenjuje se kod livedoidne vaskulopatije u bolesnika koji su homozigoti (4G/4G) za inhibitor plazminogena aktivatora -1 (PAI-1) (16,17)
- Intravenski imunoglobulini se također mogu pokušati *ex iuvantibus* (18)

- Kombinacija fenformina (bigvanid) i etilestrenola (anabolički steroid)
- Varfarin je učinkovit u vaskulopatiji s krioglobulinemijom i hipohomocisteinemijom (19), te kod mutacije faktora V (20)
- Heparin (21), niskomolekulni heparin, sistemska fotokemoterapija (PUVA terapija s peroralnim uzimanjem psoralena), niskomolekularni dekstran
- Inficirane ulceracije liječe se antibioticima
- Ako je prisutna hiperhomocisteinemija uz hiperkoagulabilitet i livedoidnu vaskulopatiju može se primijeniti kombinirana terapija folnom kiselinom, vitaminom B12 i vitaminom B6 (kofaktorom u metabolizmu homociteina) (22)

ZAKLJUČAK

Uzrok ulceracija potkoljenica u nekim slučajevima nije moguće dokazati. Isto tako nije jednostavno postaviti dijagnozu vaskulitisa niti ga klasificirati u određeni entitet. Uz anamnezu, kliničke nalaze, laboratorijske i nalaze slikovnih metoda, koriste se klasifikacijski kriteriji Američkog reumatološkog društva. Osobito su zahtjevni dijagnostika i liječenje livedoidne vaskulopatije koja je prepoznata kao zaseban entitet nepoznate etiologije.

LITERATURA

1. Stipić Marković A, Kuštelega J. Vaskulitisi: podjela i terapija. Acta Med Croatica 2009;63 Suppl 4: 27-32.
2. Stipić-Marković A, Čala L. ANCA-Antineutrofilna citoplazmatska autoantitijela u spektrumu vaskulitičnih sindroma. Medicus 1994; 3: 63-9.
3. Markovic AS, Pekic P, Schmidt S, Stulhofer-Buzina D. Small and large bowel manifestation of leukocytoclastic vasculitis – A Case Report. Wien Klin Wochenschr 2005; 115: 302-8.
4. Stipić-Marković A, Stipić J, Crnčević-Urek M, Kunstelj-Crnek V. Churg-Strauss syndrome-case report. Acta Clin Croat 2002; 41: 95-8.
5. Martinović Kaliterna D, Radić M, Perković D, Marasović Krstulović D, Pavić A, Matic K. Prevalence and disease characteristics of systemic sclerosis in Split- Dalmatia county in southern Croatia. Rheumatology 2009; 27: 713.
6. Amanzi L, Brachi F, Fiori G i sur. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. Rheumatology 2010; 49: 1374-82.
7. Papi M, Didona B, De Pita O i sur. Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and platelet P-selectin studies. Arch Dermatol. 1998; 134: 447-52.
8. Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR i sur. Livedoidna vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. Arch Dermatol 2006; 142: 1413-8.
9. Cardoso R, Goncalom, Tellechea O i sur. Livedoid vasculopathy and hypercoagulability in a patient with primary Sjogren's syndrome. Int J Dermatol 2007; 46: 431-4.
10. Verma R, Hadid TH, Dhamija R i sur. Livedoid vasculopathy in a woman with multiple myeloma. South Med J 2010; 103: 848-9.
11. Sopena B, Perez-Rodriguez MT, Rivera A i sur. Livedoid vasculopathy and recurrent thrombosis in a patient with lupus: seronegative antiphospholipid syndrome? Lupus 2010; 19: 340-3.
12. Hairston BR, Davis MD, Gibson LE i sur. Treatment of livedoid vasculopathy with low-molecular-weight heparin: report of 2 cases. Arch Dermatol 2003; 139: 987-90.
13. Yang CH, Ho HC, Chang YS i sur. Intractable livedoid vasculopathy successfully treated with hyperbaric oxygen. Br J Dermatol 2003; 149: 647-52.
14. Juan WH, Chan YS, Lee JC i sur. Livedoid vasculopathy: long-term follow-up results following hyperbaric oxygen therapy. Br J Dermatol 2006; 154: 251-5.
15. Marzano AV, Vanotti M, Alessi E. Widespread livedoid vasculopathy. Acta Derm Venereol 2003; 83: 457-60.
16. Deng A, Gocke CD, Hess J i sur. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) treated successfully with tissue plasminogen activator. Arch Dermatol 2006; 142: 1466-9.
17. Antunes J, Filipe P, Andre M. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) and prothrombin G20210A heterozygosity: response to t-PA therapy. Acta Derm Venereol 2010; 90: 91-2.
18. Amital H, Levy Y, Shoenfeld Y. Use of intravenous immunoglobulin in livedo vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: 404-6.
19. Browning CE, Callen JP. Warfarin therapy for livedoid vasculopathy associated with cryofibrinogenemia and hyperhomocysteinemia. Arch Dermatol 2006; 142: 75-8.
20. Kavala M, Kocaturk E, Zindanci I i sur. A case of livedoid vasculopathy associated with factor V Leiden mutation: successful treatment with oral warfarin. J Dermatol Treat 2008; 19: 121-3.
21. Heine KG, Davis GW. Idiopathic atrophie blanche: treatment with low-dose heparin. Arch Dermatol 1986; 122: 855-6.
22. Meiss F, Marsch WC, Fischer M. Livedoid vasculopathy. The role of hyperhomocysteinemia and its simple therapeutic consequences. Eur J Dermatol 2006; 16: 159-62.

SUMMARY

VASCULITIS AND VASCULOPATHY

A. STIPIĆ-MARKOVIĆ

Sveti Duh University Hospital, Department of Clinical Immunology, Pulmonology and Rheumatology, Zagreb, Croatia

Many pathophysiological process components are known to be implicated in lower limb ulcerations, among which vascular lesions have a major role. Vasculitis denotes a heterogeneous group of clinical entities which all are characterized by the inflammatory process of arterial and venous walls of any size and in any organ, quite frequently in the skin. Vasculopathy, on the other hand, refers to vascular and capillary lesions caused by, for example, some medications. The classification of vasculitides according to the size of the blood vessels involved serves for proper understanding the issue among clinicians and researchers, and not as a diagnostic tool. According to histologic finding obtained by examination of blood vessel biopsy specimen, vasculitides are divided into three groups: lymphocytic, leukocytoclastic and granulomatous. Livedoid vasculitis (*livedo reticularis*) most commonly affects women and is generally localized on lower extremities. The etiology of livedoid vasculitis may imply autoimmune diseases, capillary obstruction with cryoglobulins, or antiphospholipid syndrome. Livedoid vasculopathy is a hyalinization disease of the vasculature, with thromboses and ulcerations on lower extremities, and of unknown etiology. Livedoid vasculopathy has been singled out as a separate disease that usually does not occur consequentially to other primary diseases. Livedoid vasculopathy typically affects women (71%) at a mean age of 45 (range 10-85) years; bilateral involvement of both lower limbs is present in 80.8%, disease manifested with ulcerations in 68.9%, ulcerations followed by development of *atrophie blanche* in 71.1%, transcutaneous oximetry reduction is found in 74.1%, factor V mutation (Leiden heterozygotes) in 22.2%, reduced protein C activity in 13.3%, prothrombin gene mutation (G20210A) in 8.3%, positive lupus anticoagulant in 17.9%, positive anticardiolipin antibodies in 28.6%, and elevated homocysteine level in 14.3% cases; blood vessel histology shows intraluminal thrombosis in 97.8% of patients, while direct immunofluorescence of blood vessel specimen shows immunoglobulins and complement components in blood vessels on the surface, in the mid-dermis as well as deep in the dermis. The immunofluorescence pattern differs from that found in immune complex diseases. Some of the agents tried in the treatment of livedoid vasculopathy include pentoxifylline, low-molecular heparin, hyperbaric oxygen therapy, methylprednisolone i.v. with pentoxifylline, recombinant tissue plasminogen activator, intravenous immunoglobulins, phenformin (biguanide) and ethylestrenol (anabolic steroid) combination, warfarin, heparin, systemic photochemotherapy (PUVA with oral psoralen), and low-molecular dextran. Infected ulcerations are treated with antibiotics. Combined therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 can also be used.

KEY WORDS: vasculitis, livedoid vasculopathy