

ACROSINDROMI

La livedo: quando il colore della cute aiuta a fare la diagnosi

In letteratura, viene distinta una forma fisiologica e una patologica per la cui diagnosi è necessaria un'avanzata conoscenza della fisiopatologia che la caratterizza



Massimo Lucchi

Specialista in Angiologia Medica, Centro Studi Malattie Vascolari JF Merlen, Frosinone

Luca Guarnera¹, Salvino Bilancini², Giorgio Guarnera³, Gabriella Lucchi², Sandro Antonio Tucci², Pierluigi Edgard Molloy³, Federica Pomella⁴, Giulia Vittori⁵

¹ Università La Sapienza di Roma

² Centro Studi Malattie Vascolari JF Merlen, Frosinone

³ Specialista in Angiologia Medica, Geriatria e Gerontologia - INI Divisione Città Bianca Veroli (Frosinone) e Clinica Privata Accredita Villa Gioia Sora (FR)

⁴ Specialista in Angiologia Medica - Clinica Privata Accreditata Villa Gioia Sora (Frosinone)

⁵ Master di II Livello in Angiologia - Studio Angiologico Galeno Colferro (Roma)

⁶ Chirurgia Vascolare - Aurelia Hospital, Roma. Già presidente Associazione italiana ulcere cutanee (AIUC)

Introduzione

La livedo è una acrosindrome vascolare permanente, caratterizzata nella sua forma “classica” da una colorazione violacea della cute tipicamente con aspetto a forma di reticolo. È dovuta alla stasi sanguigna nelle venule dermiche con desaturazione in ossigeno del sangue (desossiemoglobina). Le zone violacee scompaiono alla vitreo pressione. Fin dal 1907 (Ehrmann) si distinguono classicamente la livedo raicularis costituita da maglie regolari e chiuse (formanti cerchi completi) e la livedo racemosa in cui le maglie sono aperte e irregolari, rassomiglianti alle ramificazioni di un albero o a dei cerchi aperti. La scuola tedesca di Ratschow (1965) tiene distinte le due forme. Il primo tipo è ritenuto funzionale e benigno mentre il secondo è ritenuto il riflesso di una affezione organica. Oggi questa distinzione, anche se rimane di uso comune, tende a non essere più accettata in letteratura e l'orientamento è quello

di distinguere una livedo “fisiologica” e una livedo “patologica”. Per unire i concetti esposti bisogna chiarire che la forma racemosa è sempre patologica mentre la forma reticolare può essere fisiologica o patologica. Per meglio comprendere quanto detto sono necessari dei chiarimenti di fisiopatologia.

Fisiopatologia

L'aspetto clinico della livedo viene chiarito dall'architettura della microcircolazione cutanea formata da un insieme di unità funzionali vascolari. L'unità funzionale vascolare (UFV) è stata postulata da Unna nel 1894 e descritta come una struttura conica rovesciata con l'apice rivolto verso la profondità nella giunzione dermo-ipodermica e con la base circolare a sede dermica superficiale (fig. 1). Nell'apice è situata una arteriola ascendente (perpendicolare alla cute) che si divide in 4-5 branche che vanno

a formare una porzione del plesso orizzontale (parallelo alla cute) superficiale subpapillare che dà origine alle anse capillari (una per ogni papilla dermica) generalmente perpendicolari alla superficie cutanea. Il versante venulare dell'ansa capillare confluisce nel settore venoso del plesso subpapillare dove 8-10 branche del plesso venulare subpapillare confluiscono in una venula che accompagna l'arteriola ascendente. Ogni UFV ha più che la forma di un cono, quella di un albero con il tronco in basso e una folta chioma in alto (in superficie). La chioma è formata dalle branche arteriolari e venulari subpapillari (orizzontali) con le arteriole che predominano al centro del cerchio e le venule postcapillari (che sono la maggioranza dei vasi) che predominano in periferia. La periferia di ogni unità drena l'area che circonda. Le singole UFV sono in contatto e

collegate a quelle vicine. Ogni unità così può supplire ad una perdita di funzione di quelle a cui è collegata. Il derma superficiale, quindi, contiene una moltitudine di cerchi o anelli venulari che in condizioni di normale circolazione non sono visibili (fig. 2).

Una qualsiasi causa fisiologica o patologica che determini un rallentamento del flusso aumenta la formazione di desossiemoglobina. Nella periferia circolare della UFV, a predominanza venosa, l'accumulo di desossiemoglobina determina una colorazione bluastra che diviene visibile. Sono molte le cause che possono portare a un rallentamento del flusso sanguigno e determinare la comparsa di una livido per stasi ematica nel plesso venoso. Esse possono interessare l'arteriola nutritizia all'apice del cono, la venula efferente che ne assicura il drenaggio o l'insieme

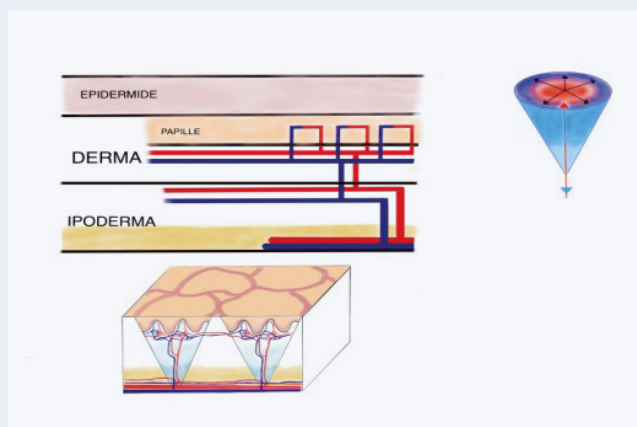


Fig. 1: unità funzionale vascolare (UFV) a cono invertito

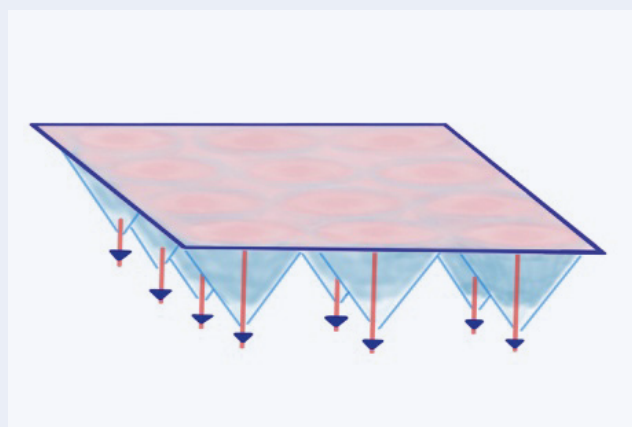


Fig. 2: pelle normale con reticolo venulare non visibile (assenza stasi)

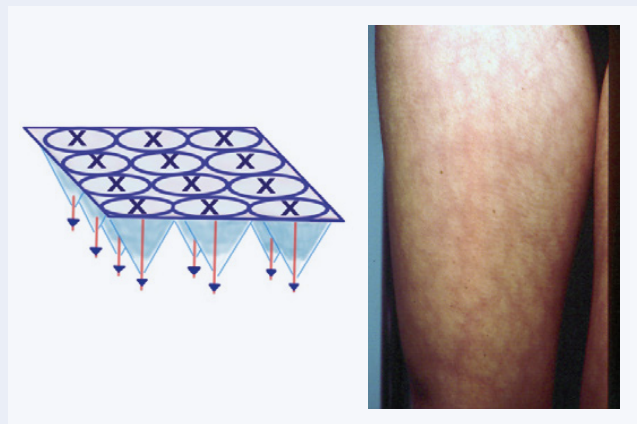


Fig. 3: livido vasomotorio

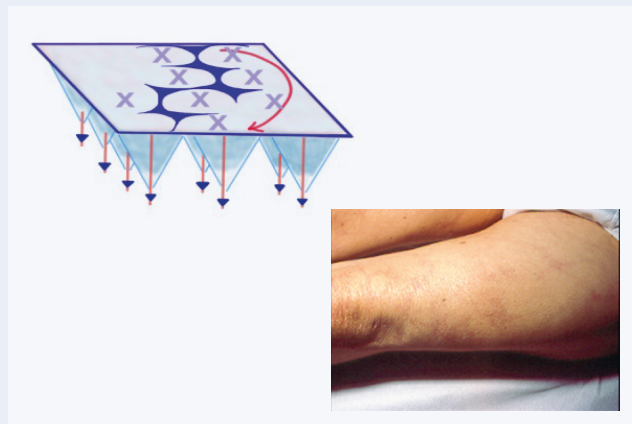


Fig. 4: livido patologico a maglie grandi aperte

dei capillari, isolatamente o in associazione secondo le patologie. Le cause si possono dividere in tre categorie: funzionali o vasomotorie; da anomalie del contenente; da anomalie del contenuto. Quando la livedo è vasomotoria (costrizione arteriolare e vasodilatazione venulare) il coinvolgimento delle UFV è omogeneo determinandosi una livedo a maglie piccole e chiuse. In questo caso il difetto di ogni singola unità non può essere compensato da quelle circostanti, anche esse affette (fig. 3).

Quando in un territorio, a causa di un interessamento disomogeneo, alcune unità sono colpite e altre no le UFV non interessate prendono in carico il drenaggio venoso di quella parte di cerchio con cui sono in contatto. La stasi alla periferia dei cerchi è incompleta e si forma una livedo a maglie aperte, piccole o, nel caso di più maglie piccole in sequenza, grandi (fig. 4). Se il flusso ematico in più unità adiacenti è bloccato per un lungo tempo può insorgere necrosi.

Clinica

La livedo fisiologica è sempre vasomotoria. Si presenta quindi reticolata, a maglie piccole e chiuse. Si localizza nelle zone ricche in recettori adrenergici, quindi agli arti inferiori (talora più frequentemente o solo alle ginocchia) e a quelli superiori; raramente al tronco. Scompare con il riscaldamento o nei mesi caldi. Si attenua con il clinostatismo o al sollevamento dei piedi. Da tenere presente che alcuni autori ritengono la regressione in clinostatismo un elemento privo di valore. Non sono presenti infiltrati e non si complica con necrosi. Non è associata ad altri segni cutanei o sistemici. Insorge soprattutto in donne in

età giovanile associandosi ad altre acrosindromi vascolari ("benigne") come l'acrocianosi e migliora con gli anni.

La livedo patologica è raramente vasomotoria, caso in cui si presenta come la fisiologica a maglie piccole e chiuse. In tutti gli altri casi è secondaria ad una alterazione della parete vasale o del contenuto ematico. Si presenta a maglie aperte, piccole o grandi. Abitualmente è permanente e non influenzata dal clinostatismo, localizzata (non diffusa), sospesa negli arti (talora un solo arto) e può interessare il tronco (fig. 5). Può essere infiltrata o complicarsi con necrosi. Si può associare ad altri segni cutanei o sistemici. Una livedo a esordio tardivo, a maglie aperte (ramificata), sospesa o al tronco, oppure infiltrata deve essere considerata patologica. Da tenere presente che una livedo fisiologica può intricarsi con una forma patologica per cui l'analisi semeiologica è più facile al tronco, dove va sempre ricercata e da considerare spia di secondarietà. Quando coesistono i segni di entrambe le forme, il terreno, i segni associati, gli esami complementari patologici e infine l'evoluzione nel tempo permetteranno di porre una corretta diagnosi. Sono state descritte in letteratura una miriade di cause occasionali di vario tipo determinanti una livedo: infettive, infiammatorie, degenerative, neoplastiche, endocrine, da tossici o da medicamenti che non vengono qui riportate.

Forme vasomotorie

- La livedo fisiologica, benigna, corrisponde al quadro sopra descritto ed è per lo più osservata in donne con pelle chiara e sottile, a volte sottopeso. Essa non necessita di ulteriori accertamenti.
- Una forma ipovolemica (con basso flusso circolatorio) con emostorno del flusso cutaneo. La livedo inizia solitamente alle ginocchia per poi diffondersi. Il contesto è generalmente evidente (shock cardiogeno, ipovolemico o settico).
- Quadri indotti da medicamenti. Le molecole che possono determinare una livedo sono varie: amantadina, chinidina, interferone alfa, minociclina, e amantadina, usata prevalentemente nel Parkinson che determina l'insorgenza di livedo "reticularis" agli arti ma che si può estendere al tronco. È reversibile con l'interruzione del trattamento.
- Le forme secondarie ad affezioni neurologiche centrali o periferiche, sia per una sindrome disautonomica che per una stasi da ridotta mobilità, possono determinare una livedo diffusa o localizzata ad un solo arto. Non è infrequente osservarla agli arti inferiori in anziani con sindrome extrapiramidale e/o ipomobili.



Fig. 5: livedo del tronco

Livedo da anomalia del contenuto

A) Trombosi

S. Mieloproliferativa: la livedo è ramificata, con carattere distale (localizzazione ai piedi), doloroso e spesso simmetrico. Le necrosi sono sulle maglie. Si possono associare altri segni cutanei in rapporto con le alterazioni piastriniche (ematomi, ecchimosi, porpora) o una Eritromelalgia (26%). Molte volte l'emopatia è già nota.

Criopatie: la livedo è una manifestazione poco frequente in queste affezioni dove a livello cutaneo prevalgono macule e papule purpuriche o eritematose, necrosi cutanee, ulcere, lesioni pseudocrostose. La livedo può essere diffusa ma prevale agli arti inferiori o alle zone esposte, scatenata dal freddo e attenuata dal calore. Presente nelle crioglobulinemie di tipo I (17%) e nelle Agglutinine fredde (10%), raramente nelle criofibrinogenemie.

Istologicamente alla trombosi ialina si può associare una vasculite oppure una porpora.

Trombofilie: La più importante e classica è la Sindrome degli anticorpi anti-fosfolipidi (SAAFL), isolata o associata ad una connettivite (LES in particolare). La livedo è segno di un interessamento cutaneo e se associata ad ischemie cerebrali prende il nome di S. di Sneddon (SS). La livedo non è infiltrata, senza necrosi ed è diffusa o localizzata non contigualmente in vari territori compresi tronco e glutei. È descritta anche al volto. È a maglie grandi ed aperte. Nei soggetti con AAFI la livedo, sempre diffusa e senza necrosi, può essere anche a maglie fini, piccole chiuse e aperte. La biopsia cutanea, da prendere in considerazione in caso di assenza di anticorpi anti-fosfolipidi, è spesso poco indicativa (l'arteriopatia obliterante è riscontrata solo in circa il 20% dei casi) e viene praticata solo per una diagnosi differenziale con una vasculite. Nella SS deve essere praticata al centro della maglia.

Atrofia bianca: ("atrophie blanche" degli autori francesi) conosciuta anche come livedo con ulcere, vasculite livedoide, ulcera estiva, Painfull Purpuric Ulcers with Reticular Pattern of Lower Extremities (PURPLE). È una condizione cronica che si presenta come ulcere ricorrenti precedute da lesioni purpuriche, dolorose, della parte inferiore della gamba, della caviglia o del piede dorsale, che si verificano prevalentemente nelle femmine giovani o di mezza età con successiva formazione di cicatrici, classicamente descritte più frequentemente in estate. Il termine "atrofia bianca" descrive il risultato di ulcere guarite presenti come una cicatrice stellata bianca e atrofica con telangiectasie periferiche. La livedo, a maglie aperte, è limitata alla zona interessata dalle altre lesioni ed è un segno non costante o

non molto evidente il cui rilievo clinico passa spesso in secondo piano rispetto al resto del quadro clinico. La lesione istologica tipica è una trombosi ialina dei vasi dermici superficiali. Ma spesso è rilevabile una lieve infiammazione linfocitica perivascolare e ialinosi parietale dei vasi dermici. È una sindrome di cui non si conosce la causa. È spesso idiopatica ma può essere associata a diversi altri processi di malattia, tra cui condizioni autoimmuni e stati di ipercoagulabilità. Va distinta dalla atrofia bianca secondaria a stasi venosa cronica.

B) Embolie: le livedo da embolie si manifestano spesso in contesti particolari. Possono essere di origine cardiaca, di tipo fibrinico-ematico per cardiopatia emboligena o settiche da endocardite. L'ecocardiografia cardiaca è indispensabile e permette quasi sempre la diagnosi. La livedo si sviluppa se gli emboli sono di taglia piccola e numerosi coinvolgendo più arteriole cutanee vicine. Emboli settici sono possibili anche per infezione di protesi arteriose. Le livedo da embolie tumorali sono eccezionali e quelle gassose insorgono in contesti peculiari. Le embolie da cristalli di colesterolo insorgono classicamente in soggetti con arteriopatia aterosclerotica polidistrettuale ed anche poco dopo procedure di tipo endovascolare arterioso. La livedo, solitamente a maglie aperte, con netta predominanza agli arti inferiori e sospesa, può insorgere isolatamente ma spesso in associazione a sindrome del dito blu su un solo arto o entrambi. Talora il fattore scatenante è l'introduzione di una terapia anticoagulante da pochi giorni ad alcuni mesi. Localmente si può avere una reazione infiammatoria e quando sono colpite solo alcune dita dei piedi si può porre in diagnosi differenziale con una perniosi acuta. Si può avere un interessamento multiorgano (reni, apparato digestivo, encefalo) accompagnato da una sindrome infiammatoria sistemica che indirizza alla diagnosi. Al contrario delle forme solo cutanee e/o muscolari l'interessamento multiorgano ha una cattiva prognosi con mortalità oscillante fra il 30 e 81% secondo la letteratura. La biopsia cutanea, da effettuare con bisturi ed in profondità e senza difficoltà di cicatrizzazione in assenza di stenosi importanti arteriose degli arti inferiori, metterà in evidenza i classici cristalli di colesterolo biconvessi-lanceolati.

Anomalie del contenente

Vasculiti: la livedo nella PAN è presente fino a circa il 50% dei casi, è sospesa, a maglie grandi e aperte ma soprattutto algica e infiltrata in alcuni punti. Si localizza prevalentemente agli arti inferiori ma talora anche al tronco o ai

superiori. Può essere accompagnata da altri segni cutanei come porpora infiltrata, necrosi o noduli infiltrati (palpabili) al di fuori delle zone di livedo. Nelle crioglobulinemie II e III tipo (che fanno parte delle vasculiti dei piccoli vasi) è presente in circa il 20% dei casi, aggravata dal freddo e coesiste spesso una porpora vascolare più o meno necrotica. Una vasculite leucocitoclastica, che è in realtà una “venulite”, si può associare ad affezioni varie come una connettivite e può dare una livedo localizzata anche questa prevalentemente agli arti inferiori, a maglie aperte e accompagnata da macule eritematose e tipicamente una porpora palpabile che rimane l'elemento clinico preponderante e da sottoporre a biopsia.

Depositi intraparietali: calcifilassi o MUPA (Malattia uremica delle piccole arterie): affezione della parete arteriolare tipica dei dializzati. Insorge di solito acutamente, associata anche a chiazze di cianosi, sia agli arti inferiori che superiori ma è possibile anche al tronco (nelle zone grasse). È una livedo grossolana, sospesa e a maglie grosse, aperte, algica e seguita velocemente da zone di necrosi. Ossalosi: rara affezione che porta a una insufficienza renale spesso fin dall'infanzia, determinata dalla presenza di cristalli di ossalato nella media dei vasi arteriolari. Le caratteristiche della livedo sono analoghe alla MUPA. La biopsia distinguerà fra le due affezioni.

Livedo pigmentate

Nel nostro clima, la livedo pigmentata da calore (livedo “ab igne” o da scaldino) (fig. 6) è quella di più frequente riscontro. Insorge in persone con esposizione cronica ad una fonte di calore come camino, braciere, stufe, borsa di acqua calda o termoforo a resistenza. In questi ultimi anni è descritta la comparsa anche da sedili riscaldati o uso di computer portatili poggiati sulle cosce. Tipicamente è presente in persone di sesso femminile, soprattutto se già presente una livedo fisiologica, di qualsiasi età e che vivono in ambienti poco riscaldati. Nel sesso maschile insorge soprattutto in anziani ipomobili che stazionano ore davanti al camino. Inizia come un reticolo eritematoso che diviene progressivamente marrone e fisso (non scolora alla digitopressione). La cute diventa atrofica e tende a perdere il suo epitelio; nei casi più marcati si possono formare piccole ulcere. Migliora lentamente nei mesi caldi in cui non ci si espone più a fonti di calore per ricomparire l'inverno successivo. Il reticolo presenta una caratteristica peculiare: è chiuso nella zona centrale e aperto alla periferia della zona interessata. Ovviamente è sospeso interessando solo

le zone esposte al calore. Ha una genesi mista riscontrandosi alla istologia sia segni di vasculite che di ispessimento arteriolare in associazione ad una atrofia dell'epidermide ed iperpigmentazione dei cheratinociti basali con presenza incostante di melanociti nel derma. La diagnosi è facile in base alla anamnesi.

Considerazioni

La livedo può presentarsi come elemento isolato o prevalente presentandosi come una sfida diagnostica non facile mentre altre volte fa solo parte di un quadro clinico complesso e variegato, talora acuto, di cui può rappresentare un segno di allarme. Può essere rivelatore di affezioni più disparate e di diversa gravità. La presenza di una livedo con aspetti patologici (tipo di livedo, topografia, segni cutanei associati, contesto clinico) debbono spingere verso un bilancio etiologico teoricamente ampio considerando che le cause sono numerose. Un approccio pratico permetterà di limitare questo bilancio. Stabilire un algoritmo decisionale di fronte a una livedo è difficile per cui ci riteniamo utili i criteri seguenti.

La topografia suggerirà le seguenti indicazioni:

diffusa: SAAF, Sneddon, CID; prevalente arti inferiori: Embolia da colesterolo, PAN; estremità: S. Mieloproliferativa, Criopatie, PAN; circoscritta con maglie chiuse al centro ed aperte in periferia, di colore marrone: livedo da calore.

I segni cutanei associati: nessuno: SAAF, Sneddon; infiltrazione: vasculite, PAN, Calcifilassi; ischemia digitale: Embolie, S. Mieloproliferativa, Crioproteine; necrosi, ulcerazione, porpora: vasculite, PAN, crioglobuline, embolie

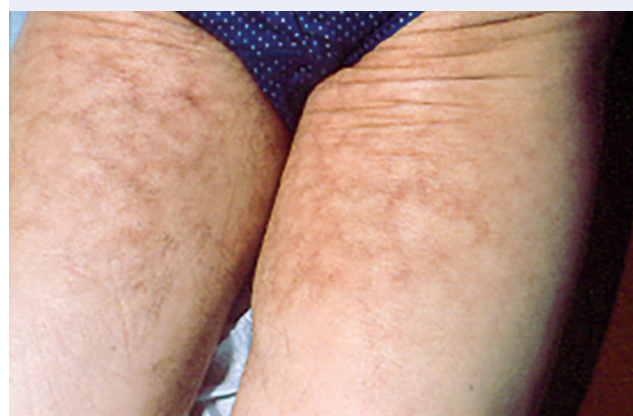


Fig. 6: livedo pigmentata da ‘scalino’

da colesterolo, s. mieloproliferativa, calcifilassi, vasculite livedoide, mixoma, CID.

Contesto Clinico: interessamento sistemico: vasculite, PAN, crioglobuline, embolie di colesterolo, emboli cardiaci; contesto acuto: CID, s. catastrofica da AAFL, MAT, piastrinopenia da eparina; terreno ateromatoso, gesto endovascolare recente, terapia anticoagulante: embolie di colesterolo; insufficienza renale in dialisi: calcifilassi; iniezione i.m. e livedo localizzata: s. di Nicolau; piastrinopenia e LES: SAAFL; ischemia cerebrale e/o demenza in giovane: Sneddon; esposizione prolungata al calore: livedo da calore.

La biopsia è raccomandata in presenza di una livedo infiltrata oppure necrotica o associata ad altre lesioni cutanee e, in quest'ultimo caso, preferibilmente su queste lesioni associate.

Terapia

Per la forma fisiologica spesso non è necessaria terapia ed è sufficiente tranquillizzare la paziente (o i genitori della giovane paziente) spiegando la benignità della affezione che solitamente migliora con l'età. Possono essere utili consigli di protezione dal freddo: indossare indumenti più pesanti e protettivi, praticare una attività fisica regolare, bere liquidi caldi in buona quantità (2-300 ml di infusi, tisane, tè deteinato) prima di esporsi al freddo o durante lo stazionamento in ambienti freddi per tempi prolungati. Per le livedo patologiche ovviamente la terapia è quella

della malattia di base. Si sottolinea che in caso di livedo e presenza di AAFL e maggiormente se già presenti lesioni ischemiche cerebrali anche silenti, essendo il rischio evolutivo la demenza, è giustificata una terapia anticoagulante prolungata. Alla luce dei recenti dati della letteratura è indicata la antivitamina K per una ridotta efficacia degli anticoagulanti diretti.

Bibliografia

1. Francès C. Livedo. EMC-Trattato di medicina AKOS 2020; 22 (1); 1-10.
2. Duval A, Pouchot J. Livedo: de la physiopathologie au diagnostic. Rev Med Interne; 29 (2008) 380-392.
3. Champion R.H. Livedo reticularis. A review. Br J Dermatol 1965; 77; 167-179.
4. Samanta D, Cobb S, Arya K. Sneddon Syndrome: A Comprehensive Overview. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019; 8; 2098-2108.
5. Lally L, Sammaritano L.R. Vasculitis in antiphospholipid syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2015; 41(1): 109-123.
6. Bilancini S, Gallo P, Bernucci P, D'Amati G, Lucchi M. La Livedo Pigmentée. Cadre histologique et hypothèses pathogéniques. Phlébologie 1990; 3: 477-484.
7. Harper C.D, Craner J.S. Atrophie Blanche. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Jun 30.
8. Luton K, Garcia C, Poletti E, Koester G. Nicolau Syndrome: three cases and review. Int J Dermatol 2006; 45:1326-8.
9. 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.

SOCIETÀ ITALIANA DI MICROCIRCOLAZIONE (SIM)



Direttivo

Presidente: Salvino Bilancini
Vicepresidente: Giorgio Guarnera
Segretario: Pierluigi Edgard Mollo

Consiglieri

Alessandro Aiello
Luciana Bagnato
Piero Giuseppe Bonadeo

Biancamaria Ligas
Lorenzo Pascazio
Sandro Antonio Tucci

Collegio dei revisori dei conti

Antonio De Marco (presidente)
Federica Pomella
Franco Ribero

Collegio dei probi viri

Giusto Trevisan (presidente)
Massimo Lucchi
Francesco Paolo Palumbo