

CARTAS - TERAPIA

Tratamento com upadacitinibe da vasculopatia livedoide refratária: relato de caso e revisão da literatura ☆,☆☆



Prezado Editor,

A vasculopatia livedoide (VL) é doença vascular rara, crônica e recorrente que se manifesta como eritema, máculas purpúricas, úlceras dolorosas, livedo reticular e cicatrizes atróficas branco-porcelana nas extremidades inferiores, tipicamente nos tornozelos e pés. Embora o processo fisiopatológico ainda não esteja totalmente esclarecido, a trombose dos vasos dérmicos parece ser um evento-chave.¹ As terapias convencionais consistem em anticoagulantes, antiplaquetários, corticosteroides, agentes imunossupressores, trombolíticos² etc. No entanto, os pacientes comumente apresentam recidiva da doença. Upadacitinibe, um inibidor de JAK1 relativamente novo, nunca foi relatado como usado no tratamento de VL na literatura consultada. Relata-se aqui um caso de VL refratária, resistente à terapia convencional, que demonstrou grande eficácia após o tratamento com upadacitinibe.

Paciente do sexo feminino, de 30 anos, apresentou história de mais de cinco anos de lesões dolorosas e ulcerativas nos pés e tornozelos. O exame físico revelou múltiplas máculas purpúricas, ulcerações dolorosas com pequenos vasos sanguíneos dilatados, bem como cicatrizes esporádicas branco-porcelana (fig. 1). Os exames laboratoriais apresentaram anticorpo anticardiolipina positivo, o que ajudou a descartar outras doenças sistêmicas associadas à VL. Uma biópsia de pele revelou formação de ulcerações, dilatação vascular, paredes vasculares edemaciadas com necrose fibrinóide, exsosse eritrocitária, bem como infiltração de linfócitos e neutrófilos perivascularares (fig. 2). Os achados do exame e as manifestações clínicas foram fortemente

consistentes com o diagnóstico de VL. Embora a paciente tenha recebido anteriormente prescrição de rivaroxabana, aspirina, micofenolato de mofetil e corticosteroides orais (prednisona 30 mg uma vez ao dia), ela ainda apresentava recidiva da doença. Upadacitinibe foi iniciado na dose diária de 15 mg por via oral, juntamente com pomada tópica, hirudoid (creme de polissulfato de mucopolissacarídeo). A paciente apresentou melhora significativa do eritema e da dor em 10 dias, alcançando resolução quase completa da ulceração, permanecendo apenas com hiperpigmentação pós-inflamatória em seis semanas (fig. 3). Nenhum evento adverso foi observado durante o seguimento de 20 semanas. Para avaliação clínica, o tempo esperado para a manutenção do upadacitinibe é de seis meses, a fim de reduzir a recorrência do paciente.

As vias de transdução de sinal Janus kinase (JAK) e *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT) interagem com uma ampla gama de imunócitos e mais de 50 citocinas. Foi relatado que as vias JAK-STAT apresentam atividade aumentada em células endoteliais vasculares;³ além disso, a sinalização JAK pode afetar significativamente a inflamação, a coagulação e a formação de trombos.⁴ A hiperativação das vias JAK/STAT induz desequilíbrio imunológico e dano vascular.

A VL é doença vascular trombo-oclusiva que, histologicamente, manifesta-se como trombose hialina, depósitos de fibrina nas paredes dos vasos e infiltração focal de linfócitos perivascularares. Como descrito anteriormente, ainda é difícil de tratar e propensa a recidivas. A experiência existente sugere que os esteroides foram considerados eficazes mesmo como monoterapia, e os anti-inflamatórios tradicionais podem melhorar com sucesso os desfechos clínicos. Ao mesmo tempo, o uso de colchicina e prednisolona como monoterapia pode apresentar maior eficácia do que o uso de pentoxifilina e aspirina isoladamente em pacientes com VL, indicando papel indispensável da inflamação na patogênese da doença.⁵ Dada sua fisiopatologia, os inibidores de JAK devem, teoricamente, desempenhar papel importante na prevenção de crises e recorrências de VL.

Estudos retrospectivos anteriores em pequena escala e relatos de casos demonstraram a eficácia considerável do uso de inibidores de JAK no tratamento de VL,^{5,6} como resumido na tabela 1. Han et al. observaram oito pacientes que receberam 2 mg/dia de baricitinibe para tratar VL refratária e constataram que todos os pacientes incluídos apresentaram regressão significativa, com tempo médio de remissão de 7,75 semanas. Da mesma maneira, na série de casos de

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501236>

☆ Como citar este artigo: Zheng JC, Liang XQ, Huang XY, Liao J. Upadacitinib treatment of refractory livedoid vasculopathy: a case report and literature review. An Bras Dermatol. 2025;100:501236.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Zhongshan Second People's Hospital, Zhongshan City, Guangdong Province, China.

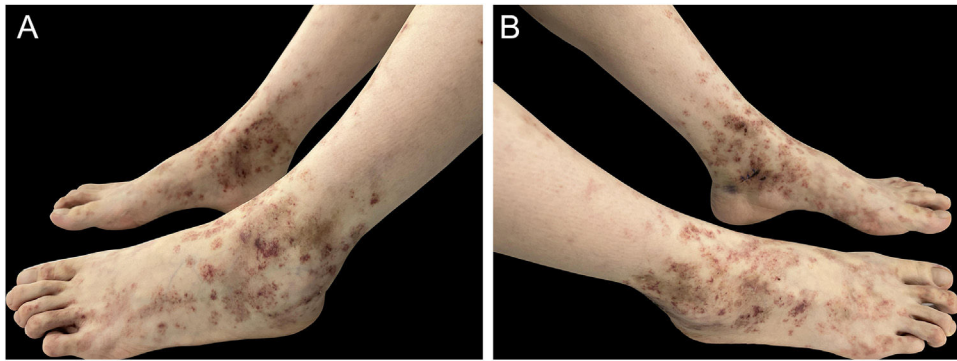


Figura 1 O exame físico mostrou múltiplas máculas purpúricas, úlceras dolorosas com pequenos vasos sanguíneos dilatados, bem como cicatrizes esporádicas de cor branco-porcelana.

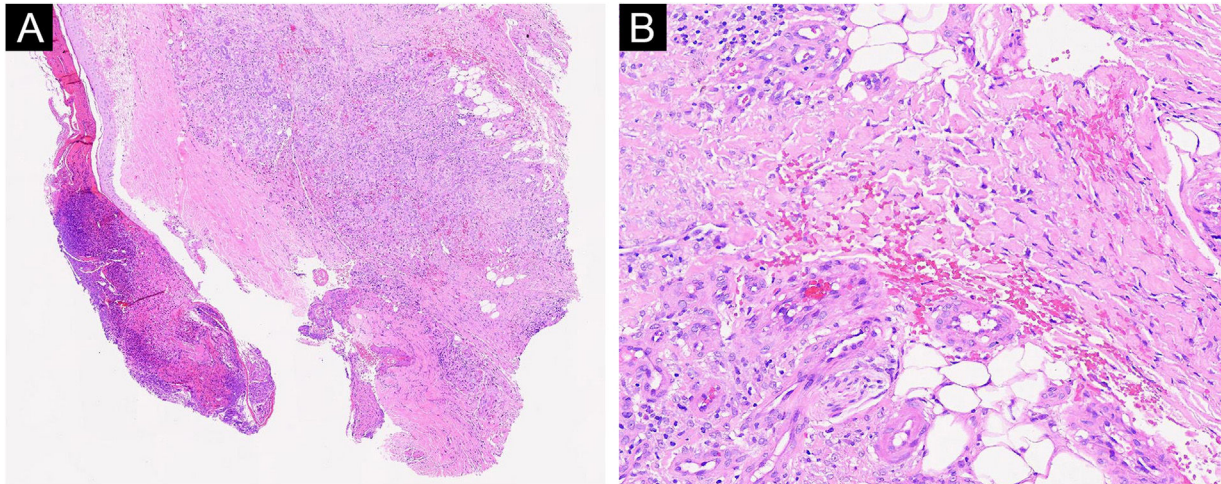


Figura 2 Amostras patológicas e imunohistoquímicas. (A) Ampliação de pequeno aumento mostrando formação de ulceração, aumento da proliferação vascular e dilatação (Hematoxilina & eosina, 50 $\times$). (B) Infiltração de linfócitos perivascular e paredes vasculares com edema e necrose fibrinoide, exsosse de eritrócitos (400 $\times$).

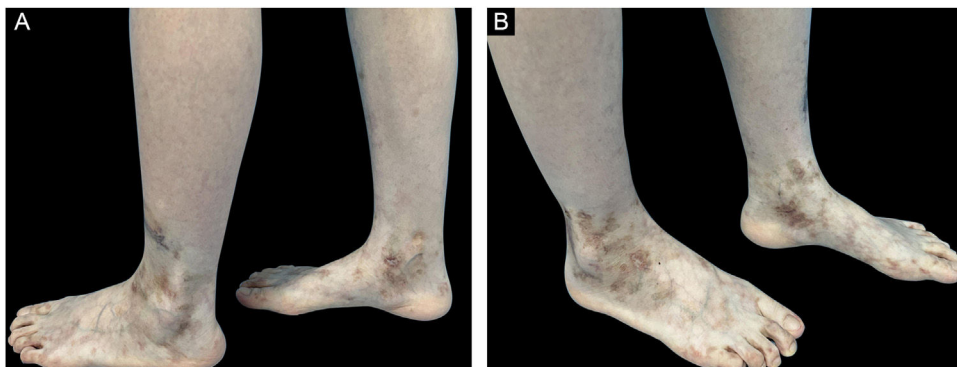


Figura 3 Após seis semanas de tratamento com upadacitinibe, a paciente apresentou melhora significativa no eritema e na dor, obteve resolução quase completa da ulceração e permaneceu apenas com hiperpigmentação.

Song et al., três pacientes com VL receberam prescrição de 2 mg/dia de baricitinibe. Um paciente apresentou escurecimento e redução do eritema no sexto mês, e os outros dois obtiveram cicatrização completa das úlceras, respectivamente, no primeiro e segundo mês. Em relação a outros inibidores de JAK, Chen et al. relataram rápida melhora em uma paciente de 31 anos com VL após o uso de abrocitinibe

100 mg uma vez ao dia. Além disso, Jia et al. administraram 5 mg de tofacitinibe duas vezes ao dia em um paciente de 17 anos com VL refratária; as úlceras cicatrizaram completamente em um mês, sem recorrência durante o seguimento de 56 semanas. A prática clínica mencionada sugere que os inibidores de JAK são opções terapêuticas promissoras para o tratamento da VL. O upadacitinibe é inibidor oral

Tabela 1 Visão geral dos inibidores de JAK como novo tratamento para vasculopatia livedoide

Estudo	Nº	Sexo	Idade	Duração da doença	Tratamento anterior	Tratamento	Resultado	Evento adverso	Tempo de seguimento
Han et al.	8	5F/3M	8–36	7–120 meses	Terapias diversas (aspirina, corticosteroides; talidomida; glicosídeos de tripterigio; rivaroxabana; enoxaparina; glicirrizina composta; anti-inflamatórios tradicionais chineses)	Baricitinibe 2 mg/dia	Todos apresentaram regressão significativa; tempos de remissão variando de 3 a 13 semanas, com tempo médio de remissão de $7,75 \pm 3,45$ semanas	Nenhum	11–28 semanas
Chen et al.	1	1F	31	2 anos	NR	Abrocitinibe 100 mg/dia	A remissão completa foi alcançada após seis semanas, permanecendo apenas a hiperpigmentação pós-inflamatória	Nenhum	12 semanas
Song et al.	3	1F/2M	8–26	6–72 meses	Terapias diversas (prednisona, rivaroxabana, talidomida, aspirina)	Baricitinibe 2 mg/dia	Paciente 1: redução do eritema no mês 6; pacientes 2/3: cicatrização completa da úlcera no mês 1/2	Nenhum	
Jia et al.	1	1M	17	3 anos	Colchicina, talidomida, dipiridamol, rivaroxabana e aspirina	Tofacitinibe 5 mg, 2 × dia	Cicatrização completa da úlcera em 1 mês	Nenhum	56 semanas

JAK, Janus kinase; M, masculino; F, feminino; NR, não relatado.

de JAK1 de pequenas moléculas, aprovado para múltiplas doenças inflamatórias em dermatologia. Não há relatos até o momento de sua aplicação na VL. No presente caso, com o uso de 15 mg/dia de upadacitinibe, a paciente obteve grande melhora em 10 dias e a ulceração cicatrizou completamente em seis semanas.

Que seja de conhecimento dos autores, este é o primeiro relato em que o upadacitinibe foi utilizado para tratar VL. Estudos adicionais devem ser realizados para confirmar sua eficácia e segurança em longo prazo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Jiecheng Zheng: Concepção e planejamento do estudo; obtenção de dados ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Xiaoqian Liang: Concepção e planejamento do estudo; obtenção de dados ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Xueyi Huang: Obtenção de dados ou análise e interpretação dos dados.

Jia Liao: Participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados da pesquisa

Não aplicável.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade.

Referências

1. Lacerda PN, Garcia LC, Mazeto IFDS, Miot HA, Abbade LPF. Livedoid vasculopathy, calciphylaxis, and Martorell's hypertensive ulcer: update on ischemic ulcers due to impaired microcirculation of the lower limbs. *An Bras Dermatol*. 2025;100:215–27.
2. Micieli R, Alavi A. Treatment for livedoid vasculopathy: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2018;154:193–202.
3. Ebata A, Ogawa-Momohara M, Fukaura R, Yamashita Y, Koizumi H, Takeichi T, et al. Increased Janus kinase activation in cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90:627–9.
4. Perner F, Perner C, Ernst T, Heidel FH. Roles of JAK2 in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation. *Cells*. 2019;8:e854.
5. Han Y, Tu P. Baricitinib is potentially effective in the treatment of refractory livedoid vasculopathy. *Front Immunol*. 2022;13:1008392.
6. Song X, Tu P. Treatment of livedoid vasculopathy with Baricitinib. *JAMA Dermatol*. 2022;158:587–9.

Jiecheng Zheng , Xiaoqian Liang , Xueyi Huang 
e Jia Liao  *

Departamento de Dermatologia, Zhongshan Second People's Hospital, Zhongshan City, Guangdong Province, China

* Autor para correspondência.

E-mail: liaoja1014@163.com (J. Liao).

Recebido em 6 de abril de 2025; aceito em 27 de maio de 2025