



Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Clinica Dermatologica

Acrodermatitis chronica atrophicans e quadri clinici correlati

Giuseppe Stinco





CONFLITTO DI INTERESSI

Io sottoscritto in qualità di relatore al 7° Congresso Nazionale GISML

DICHIARO

che nell'ultimo biennio ho avuto rapporti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario:

- NOVARTIS – responsabile scientifico, docente ad eventi scientifici, partecipazione a congressi
- JANSSEN – partecipazione a congressi
- UCB – docente ad eventi scientifici
- PIERRE FABRE - partecipazione a congressi
- ABBVIE – docente ad eventi scientifici

Giuseppe Stinco

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

STORIA

- 1883 Buchwald: atrofia progressiva idiopatica
- 1895 Pick: erythromelia
- 1902 Herxheimer: *acrodermatitis chronica atrophicans*
- 1975 Malattia di Lyme: manifestazione cutanea del terzo stadio!

Eziologia

➤ ***Borrelia afzelii***

Raramente:

- *Borrelia garinii*
- *Borrelia valaisiana*
- *Borrelia lusitaniae* (strain PoHL1)





Epidemiologia

- L'ACA è connessa all'ecologia della borreliosi di Lyme.
- I vettori di *B. afzelii* sono *Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus* e *Ixodes persulcatus*, che sono distribuiti in Europa e in Asia.
- Negli Stati Uniti l'ACA non è stata osservata, tranne che in pochi immigrati europei.
- La **prevalenza** complessiva di ACA nei pazienti europei con borreliosi di Lyme è di circa l'**1-10%**, a seconda della regione.
 - A Vienna, il rapporto tra casi di EM, casi di ACA e casi di LABC era di 30: 3: 1.
 - In Polonia il rapporto tra casi di EM, casi di ACA e casi di LABC era di 170: 5: 1.
 - In Bulgaria l'ACA rappresenta lo 0,3% dei casi LB
 - In Norvegia l'ACA rappresenta il 5% dei casi di LB
 - Nel nord Italia l'ACA rappresenta il 2,5% dei casi di LB
- L'ACA è più comune negli adulti, principalmente tra i **50 e 70 anni**.
 - L'ACA è rara negli adolescenti; tuttavia, è stata osservata in bambini.
- **Più dei due terzi** dei pazienti con ACA sono **donne**.
- L'ACA non ha preferenze di nazionalità o razza.
 - è molto più frequente nei bianchi che nelle persone di altre razze, probabilmente a causa di un'esposizione molto più elevata alle zecche che trasmettono *B. afzelii*.



CLINICA

Fase infiammatoria

Fase atrofica

Fase infiammatoria

- L'ACA inizia insidiosamente sotto forma di placche eritemato - cianotiche, infiltrate a livello delle superfici estensorie delle estremità specie in prossimità delle articolazioni uni o bilateralmente.



A volte, l'eritema è lieve e può dominare **l'edema**



- A volte i segni possono essere molto sfumati e non essere riconosciuti dal paziente o dal medico
- Una linfadenopatia regionale o generalizzata può essere evidente



CLINICA



- ▶ per molti mesi o anni, solo una parte di un'estremità può essere interessata
- ▶ Con il tempo, le lesioni cutanee possono estendersi su una estremità o apparire su estremità aggiuntive e coinvolgere anche altre parti del corpo



NODULI FIBROTICI

- Noduli o bande fibrotiche singole o multiple
- Generalmente di colore rosso bluastrastro, giallastro o color pelle
- da 0,5 a 3 cm di diametro
- superfici estensorie dei gomiti e delle ginocchia o adiacenti ad altre articolazioni
- possono precedere l'ACA o svilupparsi contemporaneamente ad essa





CLINICA

- L'ACA non guarisce spontaneamente
- Il decorso della malattia è cronico
- La conversione graduale nella fase atrofica può verificarsi in molti anni di infezione





FASE ATROFICA

- La cute diviene progressivamente liscia, sottile, trasparente ed anelastica.
- I peli si perdono e il numero di ghiandole sebacee e sudoripare diminuisce.
- L'atrofia può coinvolgere anche il sottocute e il tessuto muscolare sottostante con grave compromissione degli arti colpiti.
- Possono essere presenti prurito o bruciore, ma può anche decorrere senza alcun sintomo

Fase atrofica



FASE ATROFICA



ACRODERMATIS CHRONICA ATROPHICANS DEL VOLTO





ASPETTI CLINICI PARTICOLARI

- Circa il 5-10% dei pazienti con ACA sviluppa placche scleroderma-like.
 - Lesioni simili a morfea e lichen sclero-atrofico
 - Possono comparire sia nella fase infiammatoria che nella fase atrofica dell'ACA.
 - Generalmente limitati alle gambe e ai piedi, ma occasionalmente si verificano sul tronco e possono comparire in regioni in cui non è presente ACA.
- Lesioni cutanee Anetoderma-like possono essere osservate in concomitanza con ACA.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Erisipela



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Insufficienza venosa cronica



DIAGNOSI DIFFERENZIALE **ATROFOSCLERODERMIE**



DIAGNOSI

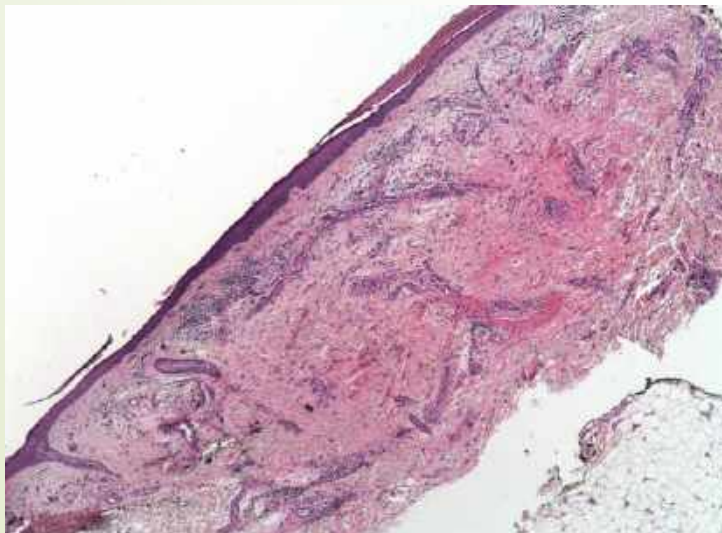
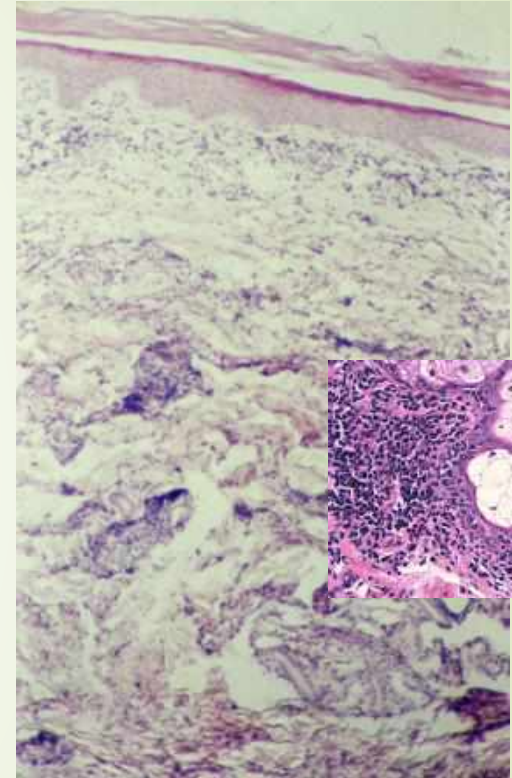
- Anamnesi
 - compresi dati epidemiologici e sintomi di infezione precoce e tardiva
- Esame fisico dettagliato
- Test sierologici:
 - IgG sempre presenti, IgM talvolta
- Istopatologia di biopsia cutanea
- Identificazione *B. afzelii*
 - nelle lesioni cutanee:
 - **Silver stain (Warthin-Starry)**
 - **Uranil nitrate stain (Steiner & Steiner)**
 - **Polymerase Chain Reaction (PCR)**
 - **Esame colturale: Isolamento di B.b. in Barbour-Stöner-Kelly (BSK)**
 - Test su sangue:
 - **Polymerase Chain Reaction (PCR)**
 - **Esame colturale: Isolamento di B.b. in Barbour-Stöner-Kelly (BSK)**



ACRODERMATITIS CHRONICA ATROPHICANS

- I reperti istologici non diagnostici, ma altamente suggestivi:
 - presenza di teleangectasie
 - presenza di infiltrati cellulari di linfociti con plasmacellule

FASE INFIAMMATORIA: Epidermide assottigliata. Infiltrato dermico linfoplasmocitario a banda. Alterazioni dell'elastina.



FASE ATROFICA:
Profilo basale dell'epidermide rettilineo. Elastina distrutta. Fasci collagene a decorso orizzontale. Scomparsa dei follicoli pilo sebacei

DECORSO E PROGNOSI

- Il decorso dell'ACA è prolungato e può protrarsi per diversi anni.
- Porta a un'atrofia flaccida estesa della pelle e, in alcuni pazienti, a una limitazione della mobilità dell'articolazione degli arti superiori e inferiori.
- Ulcere croniche e di difficile trattamento possono svilupparsi sulla pelle atrofica dopo un lieve trauma.
- Si possono avere superinfezioni batteriche.
- Raramente, può svilupparsi un linfoma a cellule B, così come un carcinoma a cellule basali o carcinoma a cellule squamose.
- Lo stato generale dei pazienti con ACA rimane buono, sebbene possano manifestare segni e sintomi neurologici o reumatologici.
- L'esito del trattamento è buono se intrapreso nella fase infiammatoria – infiltrativa.
- L'esito terapeutico è difficile da valutare in pazienti con fase atrofica cronica, in cui molti cambiamenti sono solo parzialmente reversibili.

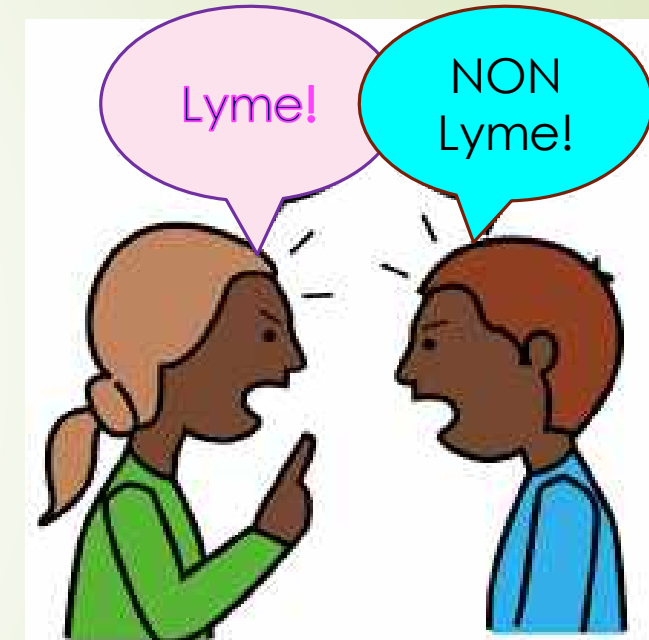
TERAPIA

- Se i segni extracutanei di borelliosi di Lyme sono assenti e il livello di anticorpi specifici è basso, si raccomandano Doxiciclina o Amoxicillina per os, per un periodo di 3 settimane
- In caso di sintomi sistemici o di elevati titoli anticorpali, il trattamento più appropriato include Ceftriaxone, Cefotaxime o Penicillina G ev per 21-28 giorni



ALTRE DERMATITI ATROFOSCLERODERMICHE

- Erythema chronicum migrans et atrophicans
- Lichen sclerosus et atrophicus (LSA)
- Atrophoderma profundum (Pierini-Pasini)
- Morfea & Sclerodermia in placche
- Sclerodermia lineare
- Emiatrofia facciale (Parry-Romberg)
- Anetodermia
- Fascite eosinofila (Sindrome di Shulman)
- Scleredema (Buschke)



La controversa relazione tra borreliosi di Lyme e lesioni sclerodermiche

Lyme!

NON
Lyme!

- 
- Coesistenza con l'ACA
 - Clinica simile all'ACA
 - Istologia simile all'ACA
 - Presenza di anticorpi anti-*Borrelia*
 - Osservazione di microrganismi *Borrelia*-like in sezioni istologiche (Warthin-Starry & Steiner-Steiner)
 - Positiva l'amplificazione genica del DNA della *Borrelia* nei tessuti con PCR
 - Isolamento di *Borrelia* nei preparati
 - Risposta alla terapia antibiotica

- Coesistenza con l'ACA
- Errore diagnostico: clinica e istologia simile tra atrofo-sclerodermie e ACA
- Utilizzo di test diagnostici a bassa specificità e sensibilità
- Isolamento di microrganismi *Borrelia*-like in sezioni istologiche (Warthin-Starry & Steiner-Steiner)
- Positiva l'amplificazione genica del DNA della *Borrelia* nei tessuti con PCR
- Scarsa risposta alla terapia antibiotica



Lichen Sclerosus et Atrophicus

- Malattia infiammatoria cronica con atrofia.
- Eziologia sconosciuta.
- È noto che sono coinvolti fattori endocrini e autoimmuni.
- Nelle donne prevalentemente colpite le regioni genito-anale.
- Lesioni extragenitali: il tronco, il collo e gli arti superiori (altrove).

Lichen sclerosus et atrophicus

Table 1. Results of Studies Investigating *Borrelia burgdorferi* in Patients With Lichen Sclerosus^a

Source	Country	Method	Results, No. Pos/Total No.
Aberer et al, ⁸ 1987	Austria	Immunoperoxidase	6/13
Aberer et al, ⁹ 1988	Austria	Immunoperoxidase	1/2
Ross et al, ¹⁰ 1990	Puerto Rico	Silver stain	10/21
Schempp et al, ¹¹ 1993	Germany	PCR (flagellin)	6/6
Ranki et al, ¹² 1994	Finland	PCR (OspA)	0/1
Dillon et al, ¹³ 1995	United States	PCR (flagellin)	0/10
De Vito et al, ¹⁴ 1996	United States	PCR (clone 2H1)	0/7
Fujiwara et al, ¹⁵ 1997	Japan	PCR (16S RNA)	2/3
	Germany	PCR (16S RNA)	1/10
	United States	PCR (16S RNA)	0/21
	United States	PCR (flagellin)	0/10
Colomé-Grimmer et al, ¹⁶ 1997	Spain	PCR (OspA)	0/8
Alonso-Llamazares et al, ¹⁷ 1997	Spain	Culture	0/1
		PCR (flagellin)	13/19
Aberer et al, ¹⁸ 1999	Turkey	PCR (flagellin)	6/12
Özkan et al, ¹⁹ 2000	Austria	Culture	1/1
Breier et al, ²⁰ 2001	Austria	PCR (23S RNA)	0/11
Present study, 2008	Austria	FFM	38/60

Abbreviations: FFM, focus-floating microscopy; PCR, polymerase chain reaction; Pos, positive.

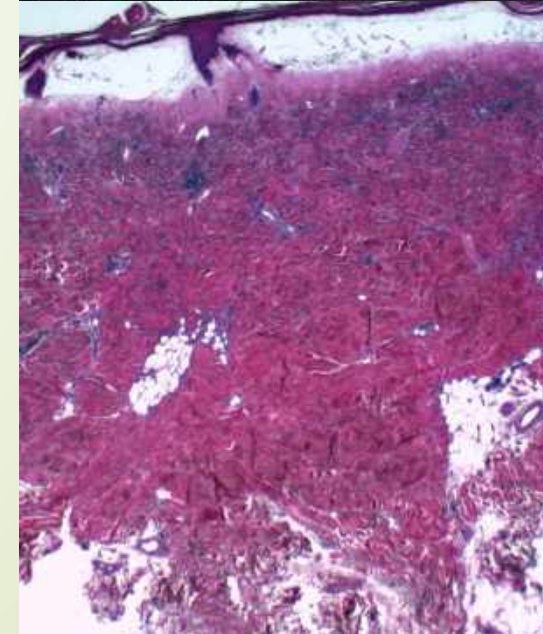
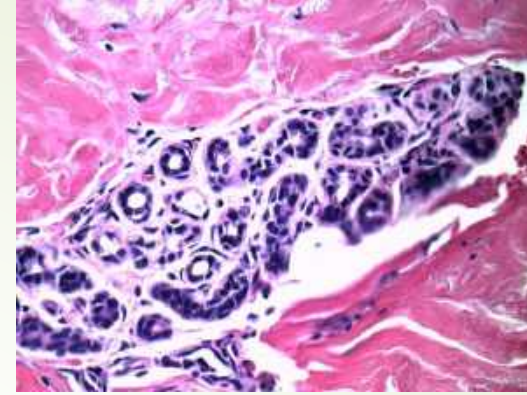
^aFor the studies involving PCR, the amplified gene is shown in parenthesis.

► Åsbrink che ha notato la frequente associazione tra LSA e ACA.

► Aberer ha dimostrato la presenza di *Borrelia* nel LSA.

► Il ritrovamento di *Bb* nelle lesioni cutanee **non è mai** avvenuto!!

MORFEA



- C'è un'eccessiva deposizione di collagene che porta all'ispessimento del derma, dei tessuti sottocutanei o di entrambi.
- Sospetto che la morfea possa verificarsi a seguito di infezione da *Borrelia*:
 - Trevisan G, Stinco G: *Detection of Borrelia burgdorferi in skin biopsies from patients with morphea by polymerase chain reaction*. JEADV, 6: 15, 1996.
 - Aberer E, et al: Evidence for spirochetal origin of circumscribed scleroderma (morphea). Acta Derm Venereol (Stockh.) 1987; 67: 225-231.
 - Weber K, et al.: Spirochetes isolated from two patients with morphea. Infection 1988; 16: 29-30.
- Tuttavia altri studi non hanno trovato un'associazione definitiva tra infezione da *Borrelia* e morfea.
 - Raguin G, et al.: No evidence for a spirochetal origin of localized scleroderma. Br J Dermatol 1992; 127:218-220.

Table 1 Summary of previous studies investigating the relation between *Borrelia burgdorferi* infection and morphea in different geographical locations

Reference	Country	Direct visualisation in tissue sections of morphea biopsies	Serology	Culture from biopsies of morpheic lesions	PCR analysis of DNA extracts of morphea biopsies
Aberer <i>et al</i> (1987) ¹⁴	Austria	3/18 (immunoperoxidase)	8/15	1/4 ←	ND
Aberer <i>et al</i> (1988) ¹⁵	Austria	3/9 (immunoperoxidase)	5/9	ND	ND
Aberer <i>et al</i> (1991) ¹⁶	Austria	ND	14/30	1/11 ←	ND
Aberer and Stanek (1987) ¹⁷	Austria	4/13 (immunoperoxidase)	7/13	1/3 ←	ND
Breier <i>et al</i> (1996) ¹⁸	Austria	ND	13/39*	ND	ND
Aberer <i>et al</i> (1996) ¹⁹	Austria	4/16 (immunoperoxidase)	ND	0/22	ND
Breier <i>et al</i> (1999) ²⁰	Austria	0/1 (silver stain)	1/1	1/1† ←	ND
Fujiwara <i>et al</i> (1997) ²¹	Germany	ND	ND	ND	3/4 ←
Schempp <i>et al</i> (1993) ²¹	Germany	ND	0/5	ND	9/9 ←
Wienecke <i>et al</i> (1995) ²²	Germany	ND	4/18	ND	0/30
Weide <i>et al</i> (2000) ²³	Germany	ND	3/53	ND	0/33
Weber <i>et al</i> (1988) ²⁴	Germany	ND	0/2	2/2 ←	ND
Muhlemann <i>et al</i> (1986) ⁴	UK	ND	0/22	ND	ND
Lupoli <i>et al</i> (1991) ⁹	UK	ND	0/31	0/9	ND
Raguin <i>et al</i> (1992) ²⁵	France	0/14 (immunoperoxidase)	0/15	0/10	ND
Meiss <i>et al</i> (1993) ²⁶	Holland	ND	0/12	0/12	0/12
Ranki <i>et al</i> (1994) ²⁷	Finland	ND	1/7	ND	0/7
Alonso-Llamazares <i>et al</i> (1997) ²⁸	Spain	ND	1/9	0/6	0/6
Trevisan <i>et al</i> (1996) ²⁹	Italy	ND	3/10	ND	6/10 ←
Buechner <i>et al</i> (1993) ³⁰	Switzerland	ND	10/10§	ND	ND
Ozkan <i>et al</i> (2000) ³¹	Turkey	ND	ND	ND	2/5
Ross <i>et al</i> (1990) ³²	Puerto Rico	10/25 (silver stain)	ND	ND	ND
Fujiwara <i>et al</i> (1997) ²¹	Japan	ND	ND	ND	2/5 ←
Fujiwara <i>et al</i> (1997) ²¹	USA	ND	ND	ND	0/10
Daoud <i>et al</i> (1994) ³³	USA	0/10 (silver stain)	0/3	ND	ND
Fan <i>et al</i> (1995) ³⁴	USA	ND	ND	ND	0/30
Dillon <i>et al</i> (1995) ³⁵	USA	ND	ND	ND	0/20
De Vito <i>et al</i> (1996) ³⁶	USA	ND	ND	ND	0/28
Colome-Grimmer <i>et al</i> (1997) ³⁷	USA	ND	ND	ND	0/10

*Eleven of 39 cases in this study also showed an increased *B. burgdorferi* induced proliferation of peripheral blood lymphocytes. †This represents the only positive culture where spirochaetes have been subtyped; in this instance PCR analysis confirmed *B. afzelii*. ‡This study investigated patients from Germany, Japan, and USA; the results of each location are presented separately for clarity. §All patients in this study were selected on the basis of positive serology for borrelia infection; 7 of 7 tested also showed an increased *B. burgdorferi* induced proliferation of peripheral blood lymphocytes.
ND, not done; PCR, polymerase chain reaction.



Scleroderma generalizzata

- Placche molto dure e scure e diffuse su ampie aree del corpo.
- Le cause della morfea generalizzata, della sclerodermia e della sclerodermia sistemica sono in gran parte sconosciute, anche se a volte sono note per essere causate da farmaci o da tossine ambientali
→ Bb.



Morfea lineare



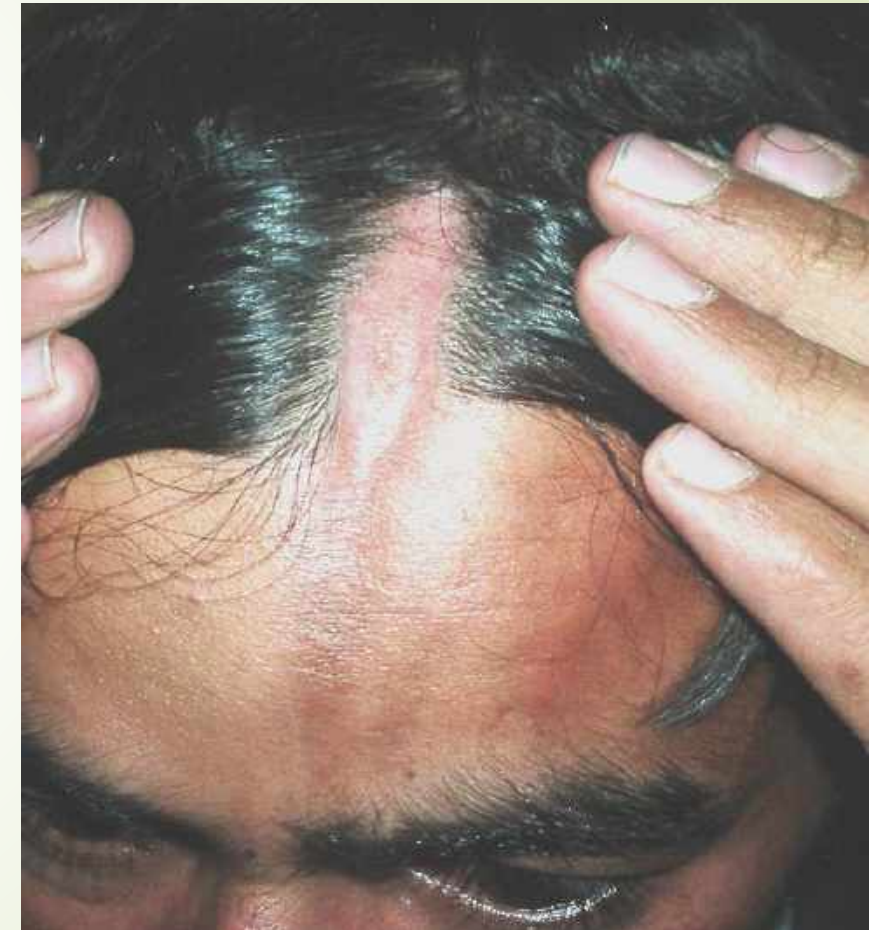
- La morfea lineare presenta bande lineari discrete e indurite che sono spesso singole e unilaterali nel 75-95% dei casi.
- Le lesioni più vecchie possono essere atrofiche o sclerotiche.
- La morfea lineare si verifica più spesso alle estremità inferiori, seguita in frequenza dalle estremità superiori, dalla parte frontale della testa e dal tronco anteriore.

■ Trevisan G, et al. Linear sclerodermic lesions of the neck in two patients with serology and PCR positivity for *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 344-346.



Scleroderma “En Coup de Sabre”

- La morfea lineare frontoparietale, chiamata «en coup de sabre», è caratterizzata da una depressione atrofica lineare che colpisce l'aspetto frontoparietale del viso e del cuoio capelluto.
- danneggia le cellule che rivestono le piccole arterie e produce un accumulo anomalo di fibrosi nella pelle.
- Le lesioni paramediane sono più comuni delle lesioni mediane. Tali lesioni possono estendersi in profondità nei tessuti sottostanti e possono essere associate al coinvolgimento del sistema nervoso centrale e oculare sottostante.
- Il coinvolgimento del cuoio capelluto provoca alopecia cicatriziale. In questa variante può verificarsi anche la perdita di sopracciglia e ciglia.



Scleroderma

“En Coup de Sabre”

- A differenza del colpo di sciabola, l'anomalia primaria si verifica nel grasso sottocutaneo, nei muscoli e nelle ossa.



Abele DC et al. Progressive facial hemiatrophy (Parry-Romberg syndrome) and borreliosis. J Am Acad Dermatol. 1990 Mar;22(3):531-3.

Sahin M, et al..Parry-Romberg syndrome: a possible association with borreliosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 Mar;18(2):204-7.

Baskan EB, et al.Parry-Romberg syndrome associated with borreliosis: could photochemotherapy halt the progression of the disease? Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2006 Oct;22(5):259-61.

Fascite eosinofila

Scleredema di Shulman



- patologia rara
- Descritta nel 1974 da Shulman
- caratterizzata da infiammazione simmetrica e dolorosa e ispessimento delle fasce, di solito con eosinofilia periferica
- Diagnosi: biopsia della cute e delle fasce interessate
- Trattamento: corticosteroidi

- Granter SR et al. *Borrelial fasciitis: diffuse fasciitis and peripheral eosinophilia associated with Borrelia infection.* Am J Dermatopathol 1996; 18:465-73.
- Hashimoto Y et al. *Polymerase chain reaction of Borrelia burgdorferi flagellin gene in Shulman syndrome.* Dermatology 1996;192:136-9.
- Stanek G et al. *Lyme borreliosis.* The Lancet 2003;362:1639-47.
- Kikuchi O et al. *Eosinophilic fasciitis associated with Borrelia afzelii infection.* Rinsho Shinkeigaku 2004;44:299-302.

ATROPHODERMA PROFUNDUM DI PIERINI-PASINI

- Si ritiene una forma superficiale di morfea.
- in genere sul tronco con aree iperpigmentate e leggermente depresse con bordi ben definiti e nessuna indurimento evidente.
- Buechner SA, et al. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to *Borrelia burgdorferi* in thirty-four patients. J Am Acad Dermatol. 1994 Mar;30(3):441-6.
- Lee Y, et al. A Case of Atrophoderma of Pasini and Pierini associated with *Borrelia burgdorferi* infection successfully treated with oral doxycycline. Ann Dermatol 2011 Aug;23(3):352-6.



SCLEREDEMA DI BUSCHKE



Jablonska S, Blaszczyk M. Scleroderma-like disorders. Semin Cutan Med Surg 1998 Mar;17(1):65-76.

ANETODERMIA

- Anetos: dal greco rilassato
- è una condizione benigna con perdita focale del tessuto elastico cutaneo
- aree localizzate di pelle atrofica flaccida o erniata.
- La condizione è stata segnalata con vari nomi, tra cui atrofia maculare e dermatite atrofica maculosa.
- Infiammatorio (Jadassohn; Pellizzari)
- Non infiammatorio (Schweninger-Buzzi)
- Anetoderma primaria → evento idiopatico di lesioni atrofiche in aree della pelle che appaiono normali prima dell'inizio dell'atrofia,
- Anetodermia secondaria → preceduta da una dermatosi infiammatoria nella stessa posizione. Entrambi i tipi possono essere associati a malattie sistemiche.



ANETODERMIA



- Bauer J et al. *Anetoderma: another facet of Lyme disease?* J Am Acad Dermatol 2003;48:S86-8.
- Hofer T et al. *Anetoderma and borreliosis: is there a pathogenetic relationship?* Eur J Dermatol 2003;13:399-401.
- Trevisan G. et al. *Anetoderma associated with lyme disease: a case report.* Acta Derm Venereol 2008; 88: 536-8

Stinco G, Ruscio M, Patrone P.

Pick-Herxheimer's acrodermatitis chronica atrophicans in an endemic area of Northern Italy

Int J Dermatol 2006, 45: 1479-80.



- Studio di coorte tipo retrospettivo:
- **850** soggetti affetti da Borreliosi di Lyme
- 438 maschi e 412 femmine
- età: 2 - 84 anni (età media 46,7)
- Tutti residenti nel Friuli Venezia Giulia



RISULTATI

- 18 casi (2,1%) di ACA
- 6 uomini e 12 donne
- Et : 37-84 anni (et  media 63)
- 2 casi (11,1%) ACA unico segno della malattia
- 7 casi (38,8%) associate manifestazioni neurologiche (disturbi sensitivi periferici e parestesie)
- 4 casi (22,2%) associate manifestazioni articolari (artromialgie, versamenti articolari e artriti)
- 5 casi (27,7%) associate sia manifestazioni articolari che neurologiche
- 11 casi (61,1%) lesioni bilaterali
- 16 casi interessamento arti superiori o inferiori
- 2 casi interessamento anche di parte del tronco.
- 2 caso noduli fibrotici al piede
- 100% IgG elevate; in 3 casi (16,3%) IgM presenti
- Eseguiti pi  cicli antibiotici in 14 casi (77%)
- Miglioramento dopo terapia: 18 casi (100%)
- Restitutio ad integrum: 6 casi (33,3%)

CONCLUSIONI

I dati raccolti permettono di delineare le caratteristiche dell'ACA nell'Alto Friuli:

- L'incidenza appare simile alle altre aree endemiche Europee (1-3%).
- Sono pi  colpiti gli anziani ed il sesso femminile.
- Di solito si accompagna ad altre manifestazioni della borreliosi.
- Risponde alle terapie antibiotiche, ma risalta il carattere cronico della dermatosi.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!

