

LICHEN AMILOID ASOCIAT CU COLANGITĂ BILIARĂ PRIMITIVĂ

LICHEN AMYLOIDOSIS ASSOCIATED WITH PRIMITIVE BILLIARY CHOLANGITIS

MIHAELA ȚOVARU*,***, ANCA ȘUFARU*, MARIANA COSTACHE**,***,
SIMONA ROXANA GEORGESCU*,***

Rezumat

Amiloidoza cutanată primară este o boală rară, caracterizată prin prezența depozitelor de amiloid la nivelul dermului, în absența afectării sistemice. A fost asociată în special cu boli autoimune, precum lupus eritematos sistemic, scleroza sistemică, artrita reumatoidă, colangita biliară primitivă. Prezentăm un caz de lichen amiloid la o pacientă cunoscută cu colangită biliară primitivă. Această asociere a fost raportată rar în literatură.

Cuvinte cheie: lichen amiloid, colangită biliară autoimună, prurit, amiloidoză cutanată primară.

Intrat în redacție: 24.11.2021
Acceptat: 08.12.2021

Summary

Primary cutaneous amyloidosis is a rare disease, characterized by the deposition of amyloid in the dermis, in the absence of systemic involvement. It has been linked especially to autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, primitive biliary cholangitis. We present a case of a patient with primitive biliary cholangitis who developed lichen amyloidosis. This association has been rarely reported in the literature.

Keywords: lichen amyloidosis, primitive biliary cholangitis, pruritus, primary cutaneous amyloidosis

Received: 24.11.2021
Accepted: 08.12.2021

Introducere

Amiloidoza cutanată primară (ACP) este definită prin prezența depozitelor de amiloid la nivelul dermului papilar, în absența afectării sistemice. Se clasifică în trei forme: lichen amiloid – forma cea mai frecventă, forma maculară și forma nodulară, mai rară. Amiloidoza bifazică se definește prin coexistența formelor papulară și

Introduction

Primary cutaneous amyloidosis (PCA) consists of the deposition of amyloid in the dermis, with no systemic involvement. It is classified into three major forms, lichen amyloidosis – the commonest type, macular, and a rare nodular form. Macular and papular forms may co-exist in the same patient and is known as

* Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București.
Infectious and Tropical Disease Hospital „Dr. Victor Babeș”, Bucharest.

** Spitalul Universitar de Urgență, București.
Emergency University Hospital, Bucharest.

*** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
University of Medicine and Pharmacy „Carol Davila”, Bucharest.

maculară. Clinic, ACP se prezintă sub forma unei erupții formată din macule (forma maculară), papule sau placarde (lichen amiloid) hiperpigmentate, hiperkeratozice, unele violacee, ce pot fi intens pruriginoase, localizate în special la nivelul trunchiului și a extremităților.[1]

Caracteristic pentru toate tipurile de amiloidoză este depunerea în spațiul extracelular de proteine autologe sub formă de fibrile de amiloid. Amiloidul poate avea originea în numeroase proteine precursoră, modificarea patogenică a proteinelor umane normale poate fi indusă de inflamații cronice, malignități, diverse mutații.[2]

În cele două forme lichen amiloid și forma maculară, amiloidul este format din agregate de filamente de keratina formate în urma degradării defectuoase a keratinocitelor.[3] Amiloidoza nodulară se caracterizează prin prezența unor noduli acoperiți de cruste, localizați frecvent la nivelul feței și a extremităților.[1] Este asociată cu afecțiuni hematologice, amiloidul derivând din imunoglobuline și este format din lanțuri ușoare lambda sau kappa.

Amiloidoza maculară are o incidență mai crescută în Asia, Orientul Mijlociu și America de Sud. Lichenul amiloid este o boală rară în Europa și America de Nord și frecventă în Asia de Sud-est și America de Sud.[4] Majoritatea cazurilor sunt sporadice, dar la aproximativ 10% dintre pacienți apare prin transmitere autozomal dominantă[5]. Pruritul este un simptom frecvent întâlnit, dar poate fi absent la 10-40% dintre pacienți, ce sugerează faptul că ACP nu este secundară gratajului cronic[4].

Diagnosticul se confirmă prin examen histopatologic unde amiloidul se prezintă ca un material eozinofil pe colorație uzuală cu hematoxilina-eozină. Caracteristic este prezența birefrinței verde sub lumină polarizată pe colorația Roșu de Congo, iar în lumină obișnuită amiloidul apare de culoarea roșie-cărămizie. În lichenul amiloid și amiloidoza maculară amiloidul este pus în evidență în dermul papilar, iar epidermul frecvent asociază acantoză și hiperkeratoză[2].

Colangita biliară primitivă (CBP) este o boala hepatică autoimună caracterizată prin distrugerea progresivă a canaliculilor biliare intrahepatice ducând la colestază. În timp, apare

biphasic amyloidosis. Typically, PCA presents as an eruption with brownish macules (macular form), pruriginous brownish papules or plaques (lichen amyloidosis) on the trunk and extremities. [1]

Extracellular deposition of altered autologous protein (amyloid protein) within the dermis is the hallmark of cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement. Many proteins and peptides have been identified as amyloid precursors and the pathogenic alteration of normal human proteins can be induced by chronic inflammation, malignancies, various mutations. [2]

In both lichen amyloidosis and macular form, amyloid consists of aggregates of keratin filaments formed as a result of defective degeneration of keratinocytes[3]. Nodular amyloidosis is characterized by the presence of crusted nodules, frequently located on the face and extremities.[1] It is associated with blood disorders, amyloid being derived from immunoglobulins and consists of light lambda or kappa chains.

Macular amyloidosis has a higher incidence in Asia, the Middle East and South America. Lichen amyloidosis is a rare disease in Europe and North America and is more common in Southeast Asia and South America[4]. Most cases are sporadic, but an autosomal dominant condition may be present in up to 10% of cases[5]. Pruritus is a common symptom, but may be absent in 10-40% of patients, suggesting that PCA is not secondary to chronic scratching[4].

The diagnosis is confirmed by histopathological examination where the amyloid is showed as an eosinophilic material on the usual staining with hematoxylin-eosin. Using congo red, amyloid shows characteristic green birefringence when viewed under polarized light and in ordinary light the amyloid appears brown-reddish. In lichen amyloidosis and macular amyloidosis, amyloid can be found in the papillary dermis and the overlying epidermis often shows acanthosis and hyperkeratosis[2].

Primitive biliary cholangitis (PBC) is an autoimmune liver disease characterized by progressive destruction of the intrahepatic bile ducts leading to cholestasis. Over time, liver fibrosis occurs which can lead to cirrhosis and

fibroză hepatică ce poate duce la ciroză și insuficiență hepatică[6]. Anticorpii antimitocondriali au specificitate mare, ei se regasesc la peste 90% dintre pacienții diagnosticați și constituie un criteriu de diagnostic alături de sindromul de coleastă și examenul histopatologic[6, 7]. CBP, la fel ca majoritatea bolilor autoimune, prezintă o predispoziție la sexul feminin cu o rată de incidență de 10 la 1 la sexul feminin față de cel masculin[6]. Astenia fizică și pruritul sunt cele mai frecvente simptome ce apar la aproximativ 80% dintre pacienți și nu sunt corelate cu activitatea sau stadiul bolii[6, 8]. Până la 73% dintre pacienți prezintă manifestări extrahepatice, în special autoimune, cele mai frecvente fiind sindromul Sjogren, disfuncții tiroidiene și scleroza sistemică[6].

Au fost raportate în literatură cazuri de ACP asociate cu boli de colagen, precum scleroza sistemică, lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă[9]. Prezentăm cazul unei paciente de 48 ani, diagnosticată cu colangită biliară primitivă, ce a dezvoltat ulterior lichen amiloid, asociere rar descrisă în literatură.

Caz clinic

Pacientă de sex feminin, în vârstă de 48 ani, cunoscută de mulți ani cu colangită biliară primitivă se prezintă în noiembrie 2020 pentru o erupție diseminată, intens pruriginoasă, cu evoluție de aproximativ 1 an. A urmat tratament intermitent cu antihistaminice și dermatocorticoizi, fără ameliorare.

Pacienta a fost diagnosticată cu colangită biliară primitivă la vârsta de 21 ani (sindrom de coleastă evidențiat paraclinic, anticorpi antimitocondriali pozitivi) și este în evidența clinicii de gastro-enterologie. Ultima reevaluare din noiembrie 2020 a arătat sindrom de coleastă cu valori crescute ale fosfatei alcaline (243 U/l, max. 104 U/l) și a bilirubinei directe 0.88 mg/dL (max. max. ≤ 0.5), bilirubina totală în limite normale, sindrom de hepatocitoliză (TGP 83.5 U/l max. 31 U/l, TGO 54.6 U/l max. 32 U/l). Hemoleucograma a evidențiat eozinofilie (1.01 mii/ μ L, max. 0.4 mii/ μ L) și bazofilie 0.1 mii/ μ L, max. 0.07 mii/ μ L). De asemenea, valoarea VSH-ului este ușor crescută (51 mm/h, max. ≤ 20 mm/h). În prezent, pacienta este în tratament cu

liver failure[6]. Antimitochondrial antibodies have high specificity, they are found in over 90% of diagnosed patients and are a diagnostic criteria along with cholestasis syndrome and histopathological examination[6, 7]. PBC, like most autoimmune diseases, has a female predisposition with female-to-male ratio of 10 to 1[6]. Fatigue and pruritus are the most common symptoms that affects 80% of patients and are not related to with disease stage or activity[6, 8]. Up to 73% of patients have extrahepatic manifestations, especially autoimmune, the most common being Sjogren's syndrome, thyroid dysfunction and systemic sclerosis[6].

The association between PCA and other diseases has been documented for connective tissue disease as systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[9].

We report a case of a 48-year-old woman with primary biliary cholangitis who developed lichen amyloidosis, a rare association reported in the literature.

Clinical case

A 48-year-old female patient, known for many years with primitive biliary cholangitis, presents in November 2020 for a disseminated, intensely pruriginous rash, with an evolution of about 1 year. She followed intermittent treatment with antihistamines and dermatocorticoids, without improvement.

The patient was diagnosed with primary biliary cholangitis at the age of 21 (cholestasis syndrome and positive antimitocondrial antibodies), being regularly followed up in the gastroenterology clinic.

The last check-up, in November 2020, showed cholestasis syndrome with elevated levels of alkaline phosphates (243 U/l, max. 104 U/l) and conjugated bilirubin 0.88 mg/dL (max. ≤ 0.5 mg/dl), total bilirubin within normal limits, hepatocytolysis syndrome (TGP 83.5 U/l max. 31 U/l, TGO 54.6 U/l max. 32 U/l). The hemoleukogram showed eosinophilia (1.01 thousand/ μ L, max. 0.4 thousand/ μ L) and basophilia 0.1 thousand/ μ L). Also, the ESR value is slightly increased (51 mm/h, max. ≤ 20 mm/h). Currently, the patient is being treated with ursodeoxycholic acid 1250 mg/day. From the

acid ursodeoxicolic 1250 mg/zi. Din antecedentele personale patologice mai menționăm și astm bronșic, intoleranță la aspirină și rinosinuzită. Pacienta nu prezintă antecedente heredocolaterale semnificative, nu există în familie cazuri de CBP și nici de amiloidoză cutanată.

Examenul clinic dermatologic evidențiază o erupție formată din papule eritemato-violacee, intens pruriginoase, unele coalescente formând placarde, extinse la nivelul fețelor de extensie ale antebrățelor (fig.1), gambelor (fig.2), coapselor (fig. 3), la nivel abdominal (fig. 4) și lombar, cu dispoziție simetrică. În plus, se remarcă hiperpigmentare difuză și xeroză cutanată accentuată. În rest, examenul obiectiv general este în limite normale.

Având în vedere aspectul clinic dermatologic și prezența patologiei autoimune asociate –



Figura 1. Papule hiperpigmentate localizate pe fața de extensie a antebrățului.
Figure 1. Hyperpigmented papules located on the forearm.

patients history we also mention asthma, aspirin intolerance and rhinosinusitis. The patient has no significant hereditary history, there are no cases of PBC or cutaneous amyloidosis in the family.

The dermatological clinical examination reveals an erythematous-violet papules eruption, intensely pruriginous, some forming plaques, located on the forearms (fig.1), calves (fig2), thighs (fig. 3), abdomen (fig. 4) and lower back, with symmetrical arrangement. In addition, there is diffuse hyperpigmentation and severe skin xerosis. Otherwise, the general examination is within normal limits.

Considering the dermatological clinical aspect and the presence of the associated autoimmune pathology - primitive biliary cholangitis, we focused on the diagnoses of lichen planus or lichen amyloidosis. The differential diagnosis was made with prurigo nodularis (severe



Figura 2. Papule și placarde violacee, localizate la nivel plantar și retromaleolar.
Figure 2. Erythematous-violet papules plaques, located at the plantar and retromaleolar level.

pruritus, typical lesions are papules covered with hematic crusts), chronic simplex lichen and lichen planus.

To confirm the diagnosis, a skin biopsy was taken and a histopathological examination was performed. Histopathological examination (Fig. 5,6) showed thickened epidermis, orthokeratotic stratum corneum with areas of hyperparakeratosis containing small interlamellar spaces



Figura 3. Papule eritemato-violacee, localizate la nivelul coapselor.
Figure 3. Erythematous-violet papules located on the thighs.



Figura 4. Papule violacee, bine delimitate, cu suprafața acoperită de scuame, dispuse la nivel abdominal.
Figure 4. Violet scaly papules, well delimited, located at the abdominal level.

colangita biliara primitivă, ne orientăm către diagnosticul de etapa de lichen plan sau lichen amiloid. Diagnosticul diferențial s-a făcut cu prurigo nodularis (prurit accentuat, leziunile tipice sunt papule acoperite cu cruste hemactice), lichen simplex cronic și lichen plan.

Pentru a stabili diagnosticul de certitudine s-a prelevat biopsie cutanată și s-a efectuat examen histopatologic. Examenul histopatologic (fig. 5, 6) evidențiază epiderm îngroșat, strat cornos ortokeratozic cu zone de hiperparakeratoză ce conțin mici spații interlamelare pline cu lichid; creste interpapilare neregulate alungite, unele dilatate la nivelul extremității profunde și coalescente cu congenererele la acest nivel; zone de spongioză; celulele stratului bazal sunt hiperpigmentate. Perivascular se observă infiltrate inflamatorii (alcătuite din limfocite, histiocite și rare eozinofile) ce cuprind, uneori și melanofage. Colorația specială cu Roșu de Congo (fig. 7) evidențiază prezența unor depozite de amiloid în dermul reticular. Aspectele histopatologice susțin

filled with fluid; irregular elongated inter-papillary ridges, some dilated at the extremity and coalescing with congeners at this level; areas of spongiosis; the cells of the basal layer are hyperpigmented. It also showed perivascular inflammatory infiltrates (composed of lymphocytes, histiocytes and rare eosinophils), which sometimes include melanophagous. The special coloration with Congo Red (fig. 7) highlights the presence of amyloid deposits in the reticular dermis. The histopathological aspects support the clinical diagnosis of cutaneous amyloidosis, with dermo-epidermal changes of the "spongiotic dermatitis".

The main goal of the treatment was to relieve the itching, to improve skin lesions and prevent the appearance of new ones. The patient was treated with emollients for the intense skin xerosis and calcipotriol/betamethasone ointment, one application per day on skin lesions. The patient also received systemic corticosteroid therapy (Prednisone 30 mg/day for 4 weeks,

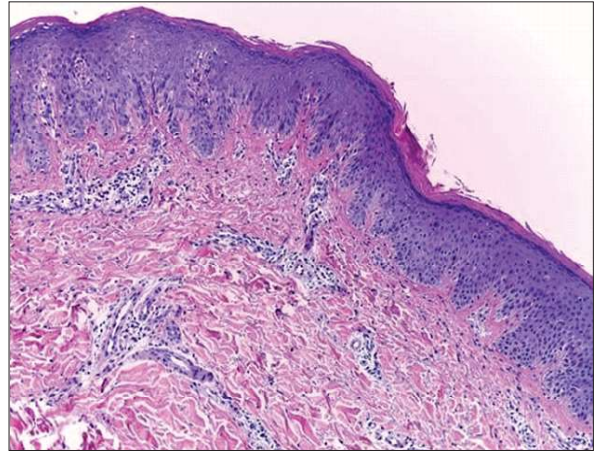
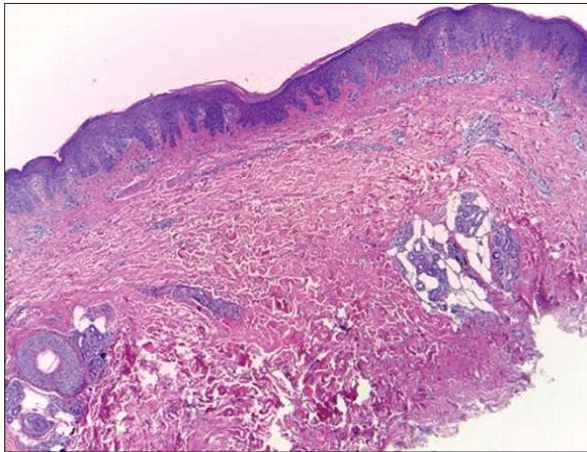


Figura 5, 6. HP, HE x 40, x100(Fig.6) Epiderm îngroșat, strat cornos ortokeratozic cu zone de hiperkeratoză, creste interpapilare neregulat alungite, unele dilatate; zone de spongioză; perivascular se observă infiltrate inflamatorii (alcătuite din limfocite, histiocite și rare eozinofile).

Figure 5, 6. HP, HE x 40, x100 (Fig.6) thickened epidermis, orthokeratotic stratum corneum with areas of hyperparakeratosis; irregular elongated interpapillary ridges; areas of spongiosis; perivascular inflammatory infiltrates (composed of lymphocytes, histiocytes and rare eosinophils).

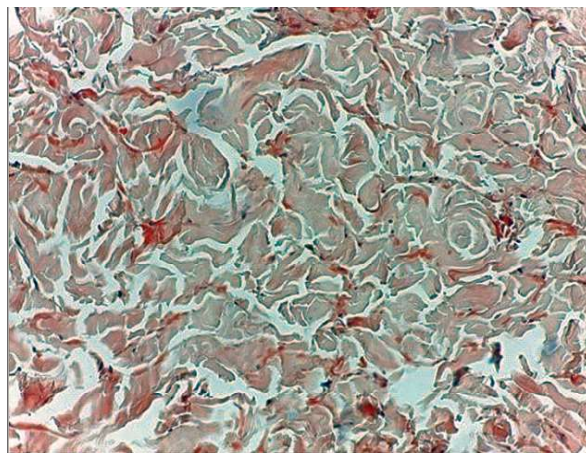


Figura 7. HP, x100 Colorația specială cu Roșu de Congo evidențiază depozite de amiloid de-a lungul fibrelor de reticulină.

Figure 7. HP, x100 Congo Red staining highlights the presence of amyloid deposits in the reticular dermis.

diagnosticul clinic de amiloidoză cutanată, cu modificări dermo-epidermice de tip "dermatită spongiotică".

Tratamentul a avut ca scop principal ameliorarea pruritului, ameliorarea leziunilor cutanate și prevenirea apariției de leziuni noi. S-a administrat tratament topic cu emolienți pentru xeroza cutanată intensă și calcipotriol/beta-

followed by gradual dose reduction for another 4 weeks). In our case, the association of lichen amyloidosis with another disease (PBC) that causes pruritus, makes it even more important to control it. So, the patient continued treatment with ursodeoxycholic acid 1250 mg/day, according to the recommendations of the gastroenterologist.

metazonă unguent, o aplicație pe zi pe leziunile cutanate. Pacienta a primit și corticoterapie sistemică (Prednison 30 mg/zi, timp de 4 săptămâni, urmat de reducerea treptată a dozei încă 4 săptămâni). În cazul nostru asocierea de lichen amiloid cu altă patologie (CBP) care determină prurit contribuie și mai mult la importanța controlului acestuia. Pacienta a continuat tratamentul cu acid ursodeoxicolic 1250 mg/zi, conform indicațiilor medicului gastroenterolog.

Evoluția a fost favorabilă, cu dispariția pruritului, leziunile s-au aplatizat și nu au mai apărut leziuni noi. După terminarea tratamentului nici pruritul și nici leziunile nu au reapărut. Pacienta rămâne dispensarizată în clinica noastră. Continuă dispensarizarea gastroenterologică și tratamentul pentru patologia asociată.

Discuție

Lichenul amiloid este cea mai frecventă formă de prezentare a amiloidozei cutanate primare, având o incidență mai crescută în America de Sud și Asia, față de Europa și SUA. Femeile sunt mai predispuse la dezvoltarea ACP față de bărbați (rata incidenței la sexul feminin: masculin este 2-3:1)[10].

Lichenul amiloid este o boală sporadică, dar au fost raportate și cazuri de agregare familială prin transmitere autozomal dominantă, cauzate posibil de existența unei mutații aflate la nivelul brațului scurt al cromozomului 1[10]. Alte studii, au demonstrat asocierea cu unele mutații localizate la nivelul cromozomului 5 ce determină modificări la nivelul structurii receptorului oncostatin M (OSMR), dar și a receptorului IL-31. Aceste modificări duc la accentuarea apoptozei keratinocitare și la depunerea amiloidului[4].

Etiopatogenia bolii nu este pe deplin cunoscută. În literatura de specialitate au fost raportate numeroase cazuri de lichen amiloid asociat cu boli autoimune fapt ce sugerează posibilitatea unui mecanism autoimun comun [12]. Boli cum ar fi Sjogren, Behcet, nefropatia cu Ig A, lupus eritematos sistemic, scleroză sistemică au fost asociate cu ACP[1].

În amiloidoza maculară și papulară una dintre teoriile patogenice acceptate este că amiloidul rezultă din apoptoza keratinocitelor.

After treatment, the itching was gone, the lesions flattened and no new lesions appeared and neither the pruritus nor the lesions reappeared. The patient remains in our records for follow-up visits. She will continue gastroenterological follow-ups and treatment for her associated disease.

Discussion

Lichen amyloidosis is the most common form of primary cutaneous amyloidosis, with a higher incidence in South America and Asia, compared to Europe and the USA. In addition, women are more likely to develop PCA than men (female: male ratio is 2-3: 1).[10]

Lichen amyloidosis is generally sporadic, but cases of familial presentation by autosomal dominant transmission have also been reported, possibly caused by a mutation in the short arm of chromosome 1[11]. Other studies have shown the association with mutations located on chromosome 5 that cause changes in the structure of the oncostatin M receptor (OSMR), but also in the IL-31 receptor. These changes lead to increased keratinocyte apoptosis and amyloid deposition[4].

The etiopathogenesis of the disease is not fully known. Numerous cases of lichen amyloidosis associated with autoimmune diseases have been reported in the literature, suggesting the possibility of a common underlying immune-mediated mechanism[12]. Conditions like Sjogren, Behcet, IgA nephropathy, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis have been associated with PCA[1].

In macular and papular amyloidosis one of the accepted pathogenic theories is that amyloid results from the apoptosis of keratinocytes. Apoptotic basal keratinocytes release cytokeratins that are phagocytosed by macrophages and enzymatically degraded to amyloid K which deposits in the papillary dermis and is the major constituent of amyloid in lichen amyloidosis[12]. The reasons that cause keratinocyte apoptosis remain unknown.

The pathogenic mechanism of PBC is the loss of immune tolerance to certain cell components in the bile ducts[1].

Regarding the association between PBC and lichen amyloidosis, there are two hypotheses.

Keratinocitele bazale apoptotice eliberează citokeratine ce sunt fagocitate de macrofage și degradate enzimatic în mod defectuos determinând formarea amiloidului K care se depune în dermul papilar și este principalul constituint al amiloidului din lichen amiloid[2]. Fenomenele care determină apoptoza keratinocitelor rămân încă necunoscute.

CBP are ca mecanism patogenic pierderea toleranței imune față de anumite componente ale celulelor de la nivelul ductelor biliare[6].

În ceea ce privește asocierea dintre CBP și lichen amiloid există două ipoteze.

Prima ipoteză constă în efectul pe care îl are hiperbilirubinemia asupra keratinocitelor. Studiile au arătat faptul că keratinocitele cultivate sunt distruse de bilirubină, în plus, hiperbilirubinemia poate duce la injurie epidermală extinsă[13]. Astfel, bilirubina depusă la nivel cutanat ar putea determina apoptoza keratinocitară cu eliminarea de citokeratine și transformarea lor în amiloid[1].

A doua ipoteza implică posibilitatea unui mecanism autoimun comun. Este posibil ca anumite componente comune din keratinocite și celulele epiteliale ale ductelor biliare (epitopi comuni) să fie ținta anticorpilor la un grup de pacienți[14]. Acești autoanticorpi produc distrugerea keratinocitelor și apariția ACP și a celulelor epiteliale din ductul biliar și consecutiv CBP. Astfel, autoanticorpii formați determină manifestări clinice diferite și ar putea explica apariția simultană a celor două patologii[3].

Lichenul amiloid este o boală cronică, fără potențial de transformare malignă[15]. Tratatamentul amiloidozei cutanate rămâne o provocare pentru medicul dermatolog, dar și pentru celelalte specialități implicate. În cazul asocierii lichenului amiloid cu colangita biliară primitivă nu există un algoritm de tratament. Pruritul constituie de cele mai multe ori motivul principal al prezentării pacientului la medic. Prin urmare, controlul său trebuie atins în toate schemele de tratament. Terapiile cel mai frecvent utilizate sunt: tratamentul topic cu corticosteroizii, tacrolimus 0,1%, terapia cu UV, tratament sistemic cu acitretin, prednison, ciclosporină. Tratamente chirurgicale cum ar fi excizia, dermabraziunea, excizia de tip shave sunt de asemenea utile.

The first hypothesis is based on the effect that hyperbilirubinemia has on keratinocytes. It has been shown that cultivated keratinocytes are damaged by bilirubin, in addition hyperbilirubinemia can lead to extensive epidermal injury[13]. Thus, bilirubin deposition on the skin could cause keratinocyte apoptosis with cyto-keratin release leading to amyloid formation[1].

The second hypothesis implies the possibility of a common autoimmune mechanism. Certain common components in keratinocytes and bile duct epithelium (common epitopes) may be the target of antibodies in a group of patients[14]. These autoantibodies cause the destruction of keratinocytes, developing PCA and the destruction of biliary epithelial cells determining PBC. Thus, the autoantibodies in these tissues cause different clinical manifestations and could explain the simultaneous appearance of the two pathologies.[3]

Lichen amyloidosis is a chronic disease with no potential for malignant transformation[15]. The treatment of cutaneous amyloidosis remains a challenge for the dermatologist, but also for the other medical disciplines involved. In the case of the association of lichen amyloidosis with primitive biliary cholangitis there is no standard treatment. Pruritus is often the main reason for the patient to go to the doctor. Therefore, its control must be achieved in all treatment regimens. The most commonly used therapies are: topical treatment with topical steroids, tacrolimus 0.1%, phototherapy, systemic treatment with acitretin, prednisone, cyclosporine. Surgical treatments such as excision, dermabrasion, shave excision are also helpful[2].

The associated liver disease is treated with ursodeoxycholic acid, in combination with immunosuppressive therapy corticosteroids +/- azathioprine depending on the evolution, in advanced stages may require liver transplantation.

Our patient was treated with systemic corticosteroid - prednisone 0.5 mg/kgc for one month, with the dose lowered in the following month, and topically with calcipotriol/beta-methasone ointment and emollients. The patient responded well to treatment, with remission of pruritus and significant relief of lesions. She remains in our care as well as gastroenterologicals.

Tratamentul bolii hepatice asociate se face cu antioleştazice (acid ursodeoxicolic) în combinaţie cu terapie imunosupresivă corticosteroizi +/- azatioprina în funcţie de evoluţie, în stadiile avansate este necesar transplantul hepatic.

În cazul pacientei noastre, s-a administrat corticoterapie sistemică cu prednison 0,5 mg/kgc timp de o lună, cu scăderea dozei în luna următoare și ca tratament topic calcipotriol/betametazonă unguent pe leziuni și emolienți. Pacienta a răspuns favorabil la tratament, cu remiterea pruritului și ameliorarea semnificativă a leziunilor. Rămâne în dispensarizarea noastră precum și gastroenterologică.

Concluzii

ACP este o boală rară în populația caucaziană, cu apariție sporadică sau transmitere familială (autozomal dominantă până la 10% din cazuri[5]). Mecanismul etiopatogenic este încă necunoscut, se asociază mai frecvent cu boli de colagen. ACP pare fi legată de autoimunitate de aceea, în cazul unui pacient cu ACP prezența altor afecțiuni cu aceeași fiziopatologie trebuie luată în considerare și investigată. Asocierea cu colangita biliară primitivă a fost rar descrisă în literatură, dar cu implicații etiopatogenice ce merită a fi studiate în profunzime.

Multitudinea de terapii utilizate în încercarea de a controla semnele și simptomele ACP arată dificultatea controlului acestei afecțiuni¹⁶. Cercetările recente au dus la descoperirea de noi tratamente în ACP familială. Rămâne de dovedit dacă acestea sunt utile și în forma sporadică. Astfel, pacienții cu ACP ca și cei cu alte dermatoze caracterizate prin prurit pot beneficia de tratament cu anticorpi anti-IL-31. Reducerea bioactivității acestora are un marcat efect antipruritic.

Conclusions

PCA is a rare disease in the Caucasian population, with sporadic onset or familial transmission (autosomal dominant transmission in up to 10% of cases[5]). The etiopathogenic mechanism is still unknown, it is frequently associated with collagen diseases. PCA seems to be linked to autoimmunity, therefore, in the case of a patient with PCA, the presence of other conditions with the same pathophysiology should be considered and investigated. The association with primitive biliary cholangitis has been rarely described in the literature, but the etiopathogenic implications deserve to be studied further.

The multitude of therapies used in trying to control the signs and symptoms of PCA shows how difficult is to control this condition[16]. Recent research has led to the discovery of new treatments in hereditary PCA. It remains to be seen whether they are useful in sporadic forms. Thus, patients with PCA as well as those with other pruritic dermatoses may receive treatment with anti-IL-31. Reducing its bioactivity has a marked antipruritic effect.

Bibliografie/Bibliography

1. González-Moreno EI, Cámara-Lemarroy CR, Borjas-Almaguer DO, Martínez-Cabriales SA, Paz-Delgado J, Gutiérrez-Udave R, Ayala-Cortés AS, Ocampo-Candiani J, Cortéz-Hernández CA, Maldonado-Garza HJ. Cutaneous amyloidosis associated with autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Ann Hepatol*. 2015 May-Jun;14(3):416-9. PMID: 25864224.
2. Schreml S, Szeimies RM, Vogt T, Landthaler M, Schroeder J, Babilas P. Cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement. *Eur J Dermatol*. 2010 Mar-Apr;20(2):152-60. doi: 10.1684/ejd.2010.0842. Epub 2010 Jan 14. PMID: 20071301.

3. Tafarel JR, Lemos LB, Oliveira PM, Lanzoni VP, Ferraz ML. Cutaneous amyloidosis associated with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jul;19(7):603-5. doi: 10.1097/MEG.0b013e32811ec024. PMID: 17556910.
4. Chia B, Tan A, Tey HL. Primary localized cutaneous amyloidosis: association with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jun;28(6):810-3. doi: 10.1111/jdv.12144. Epub 2013 Mar 12. PMID: 23489336.
5. Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Jan;18(1 Pt 1):1-16. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70001-8. PMID: 3279077.
6. Chalifoux SL, Konyon PG, Choi G, Saab S. Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. *Gut Liver*. 2017 Nov 15;11(6):771-780. doi: 10.5009/gnl16365. PMID: 28292174; PMCID: PMC5669592.
7. Gershwin ME, Mackay IR. Primary biliary cirrhosis: paradigm or paradox for autoimmunity. *Gastroenterology*. 1991;100:822-833. doi: 10.1016/0016-5085(91)80033-6.
8. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015;386:1565-1575. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3
9. Azón-Masoliver A. Widespread primary localized cutaneous amyloidosis (macular form) associated with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1995; 132:65-67.
10. Ollague W, Ollague J, Ferretti H. Epidemiology of primary cutaneous amyloidoses in South America. *Clin Dermatol* 1990; 8: 25-9.
11. Lin MW, Lee DD, Lin CH, Huang CY, Wong CK, Chang YT, et al. Suggestive linkage of familial primary cutaneous amyloidosis to a locus on chromosome 1q23. *Br J Dermatol* 2005; 152: 29-36.
12. Dahdah MJ, Kurban M, Kibbi AG, Ghosn S. Primary localized cutaneous amyloidosis: a sign of immune dysregulation? *Int J Dermatol* 2009; 48: 419-21.
13. Kamada N, Yoneyama K, Togawa Y, Suehiro K, Shinkai H, Yoko-ta M, Matsuda K, et al. Toxic epidermal necrolysis with severe hyperbilirubinemia: complete re-epithelialization after bilirubin reduction therapies. *J Dermatol* 2010; 37: 534-6.
14. Fujiwara K, Kono T, Ishii M, Goto H, Nishigushi S, Kawada N, et al. Primary localized cutaneous amyloidosis associated with autoimmune cholangitis. *Int J Dermatol* 2000; 39:768
15. Ladizinski B, Lee KC. Lichen amyloidosis. *CMAJ*. 2014 Apr 15;186(7):532. doi: 10.1503/cmaj.130698. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24130236; PMCID: PMC3986318.
16. Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong JE, Palisson F, Hide M, McGrath JA. New insight into mechanisms of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol*. 2009 Dec;161(6):1217-24. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09311.x. Epub 2009 May 26. PMID: 19663869.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Mihaela Țovaru
Șoseaua Mihai Bravu Nr. 281, District 3, București
e-mail: mihaela.tovaru@umfcd.ro

Correspondance addresses: Mihaela Țovaru
Mihai Bravu Road no. 281, District 3, Bucharest
e-mail: mihaela.tovaru@umfcd.ro