



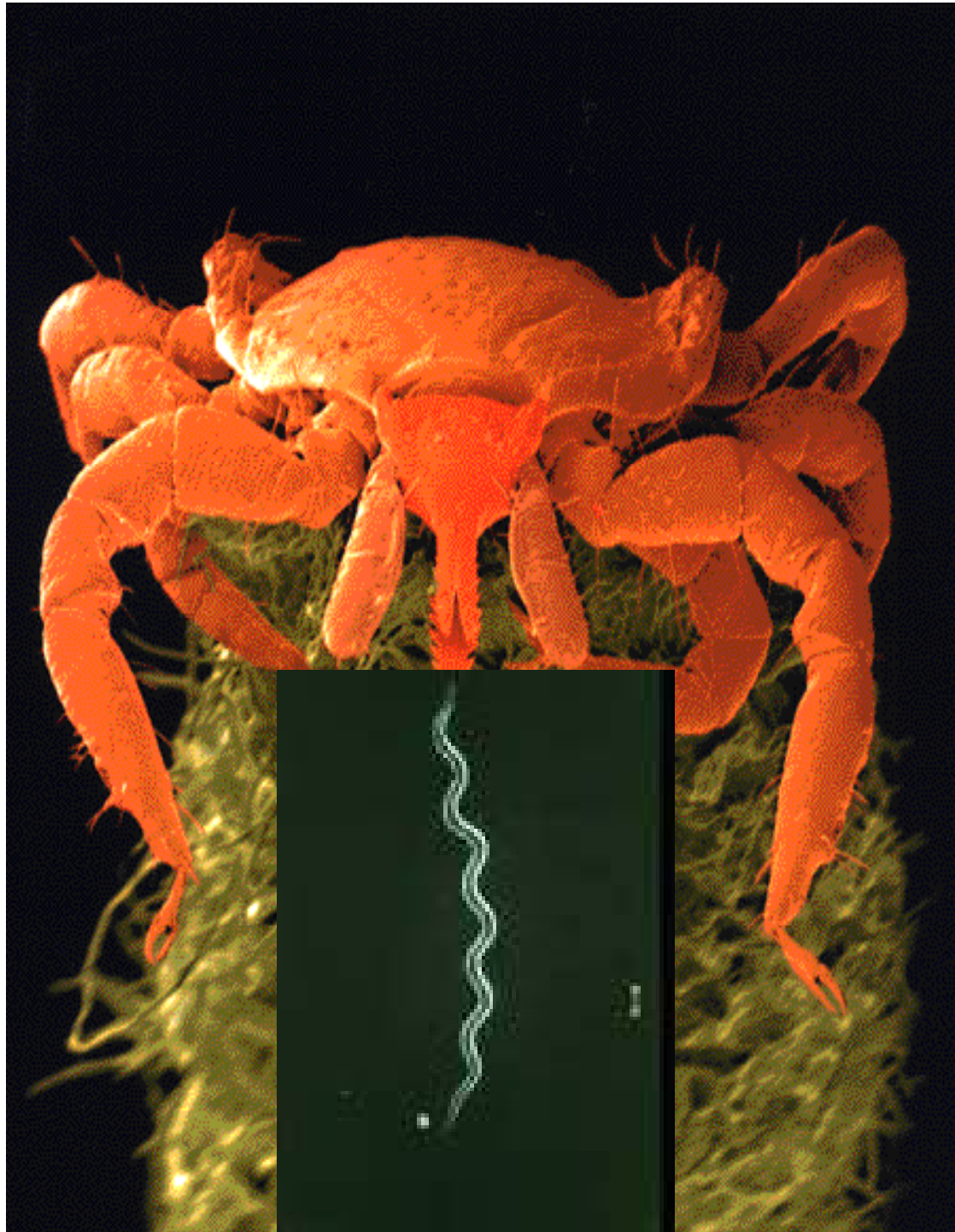
# Die Haut bei Lyme Borreliose

Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Aberer  
Univ.-Klinik für Dermatologie  
Medizinische Universität Graz

Jahreskongress der Deutschen Borreliose-Gesellschaft

Tabarz 20.-22.3.09









## *B. burgdorferi* sensu lato



- *B. afzelii* : Haut (Lymphozytom, ACA)
- *B. garinii*: ZNS
- *B. burgdorferi* sensu stricto:  
Gelenke, ZNS (USA)

# Genospecies – spezifische Assoziation

*B. afzelii* in Nagetieren



*B. garinii* in Vögeln

Spezies - Selektion:

- Fähigkeit Komplement-vermittelte Lyse der Borrelien zu induzieren



# Erythema migrans

## *B. afzelii* / *B. garinii*

Logar M et al, Infection 2004

Carlsson et al Scand J Inf Dis 2003



	<i>B. afzelii</i>	<i>B. garinii</i>
Patienten	200 (79.1%)	53 (20.9%)
Alter median	50	55
Jahreszeit	Juni	September
Lokalisation	Extremitäten	Stamm
Diagnose (Tage)	31	18
Tägliche Ausbreitung cm <sup>2</sup>	3	12.5
Lokale Symptome	48%	73%
Myalgie	9%	20%
IgG-AK	3%	16%
ALAT, ASAT, $\gamma$ -GT	7%	24%

# „Lokalisiertes“ Erythema migrans

- Spirochätämie bei 93 / 213 (43%) Patienten
- 8 / 35 (23%) asymptomatische Patienten mit einer einzelnen Läsion ebenfalls positive Blutkulturen

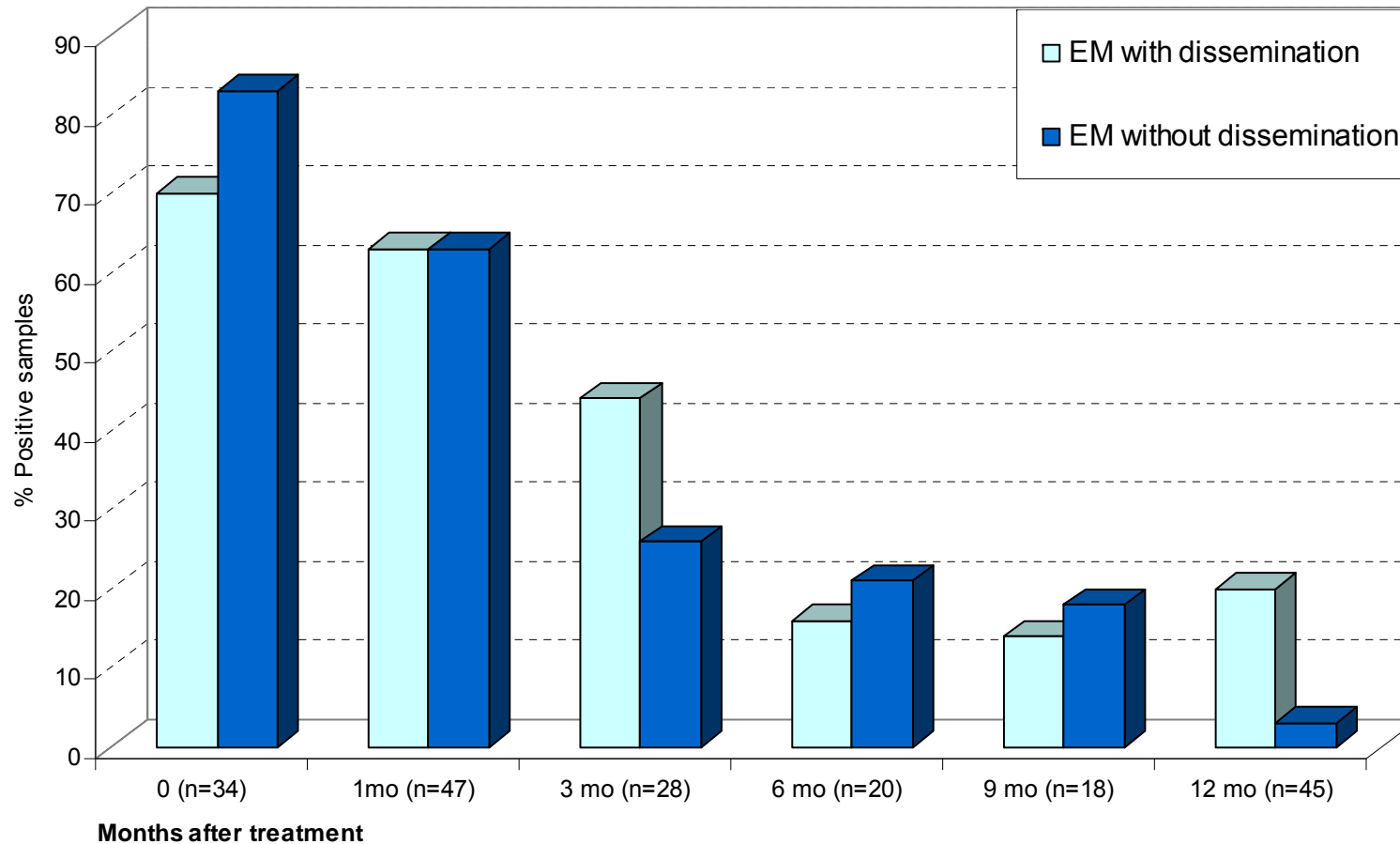
Wormser GP et al Ann Int Med  
2005;142:751



~~Lokalisiertes Erythema migrans~~

# Harn PCR bei Erythema migrans

**Comparison of urine PCR in patients with or without dissemination**

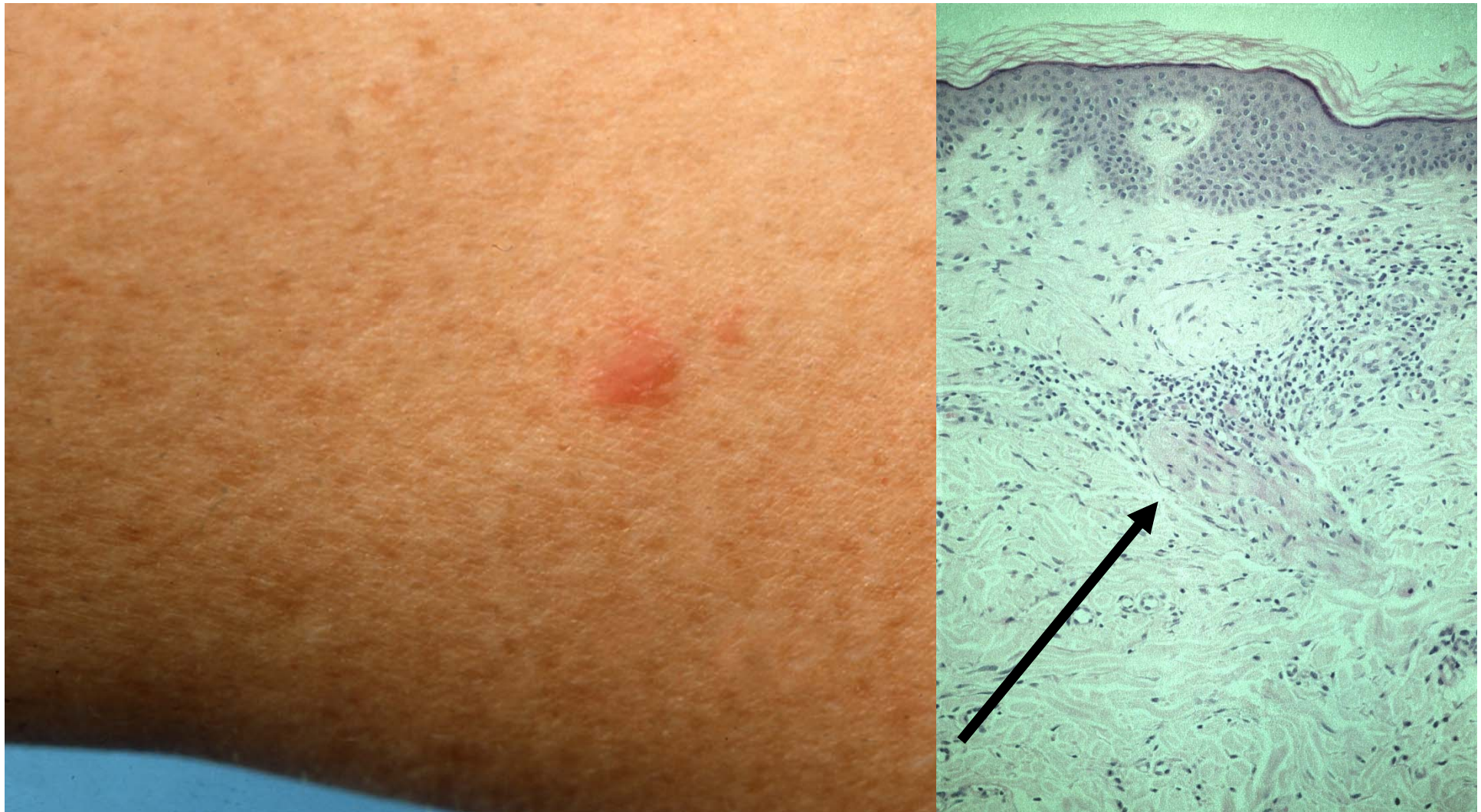




# Erythema migrans und was dann.....



# Papel in einem abgeheilten EM Herd



Interstitielle Myositis des M. arrector pili



# Neuropathie



## Anamnese

Seit 3 Monaten rote  
juckende Flecken  
nach Sonnenbrand

## Befunde

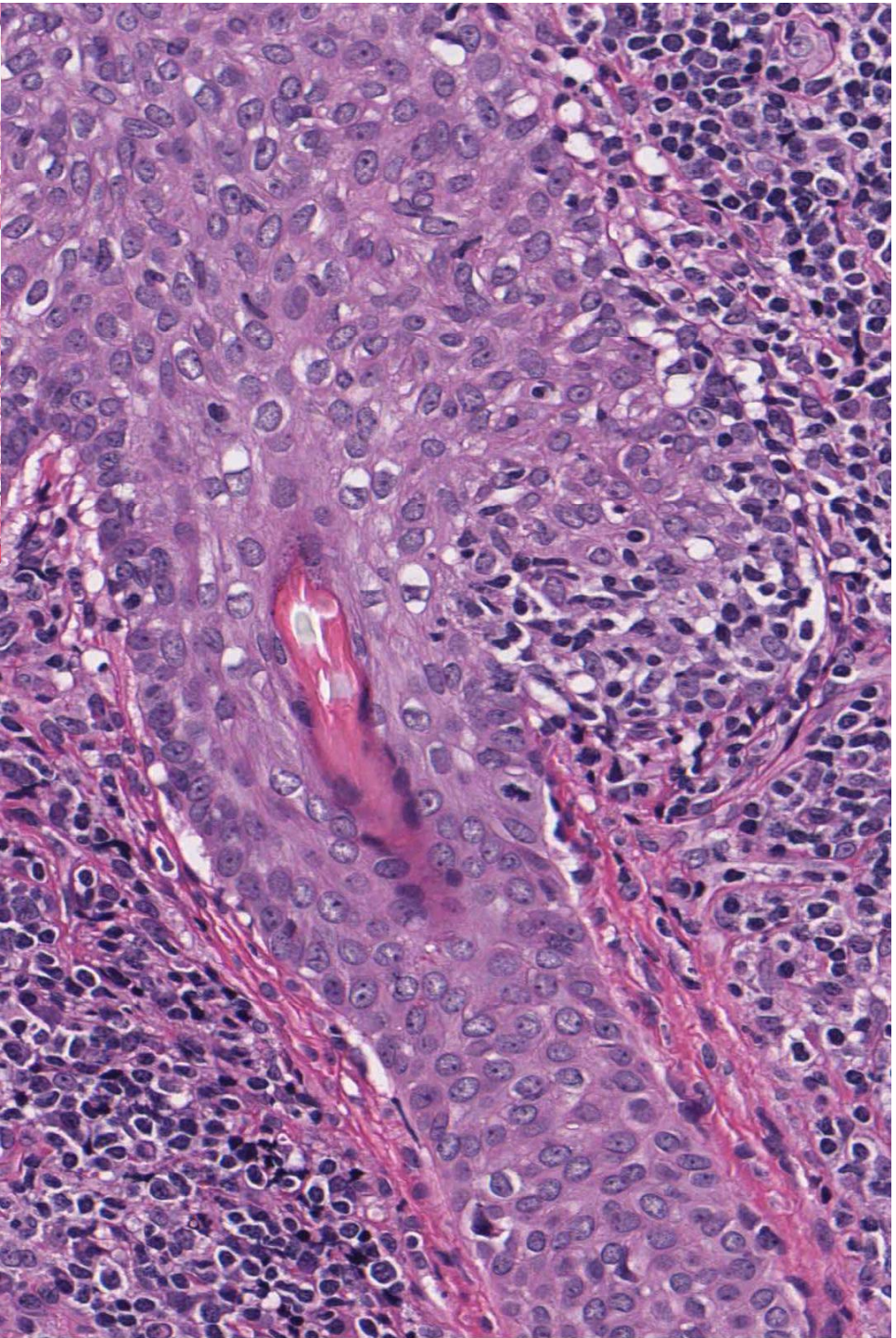
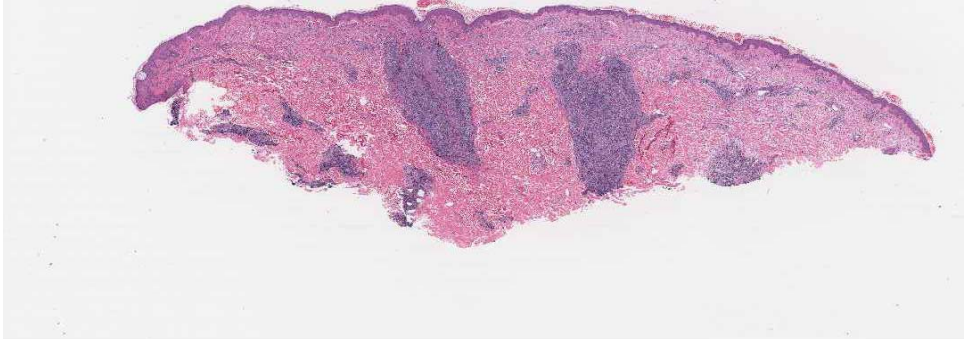
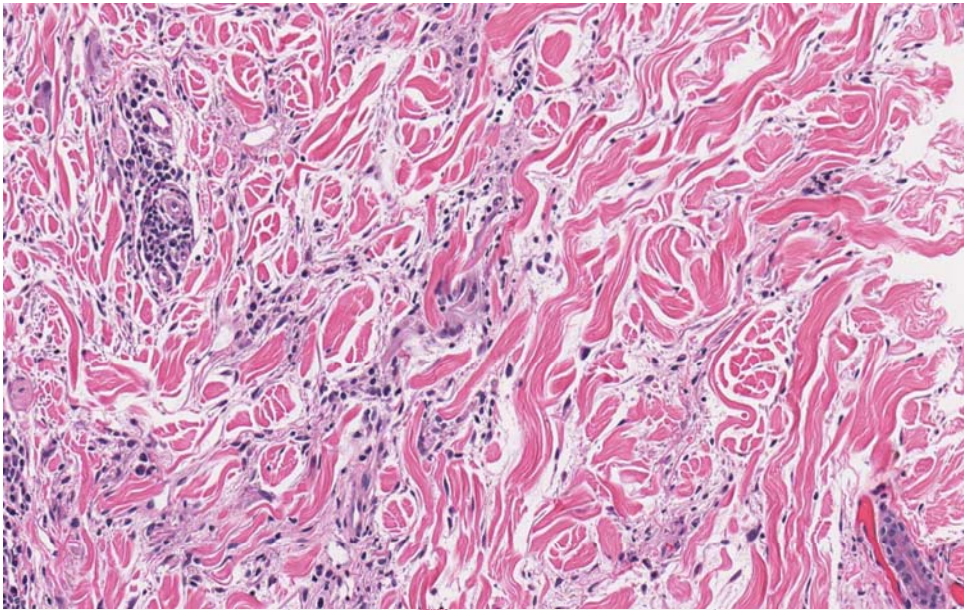
Borrelien PCR: pos.  
Borr IgG AK pos.

## Therapie

Doxycyclin 200mg  
4 Wochen -  
Abheilung







**Diagnose**

Infiltrative

Lymphadenosis

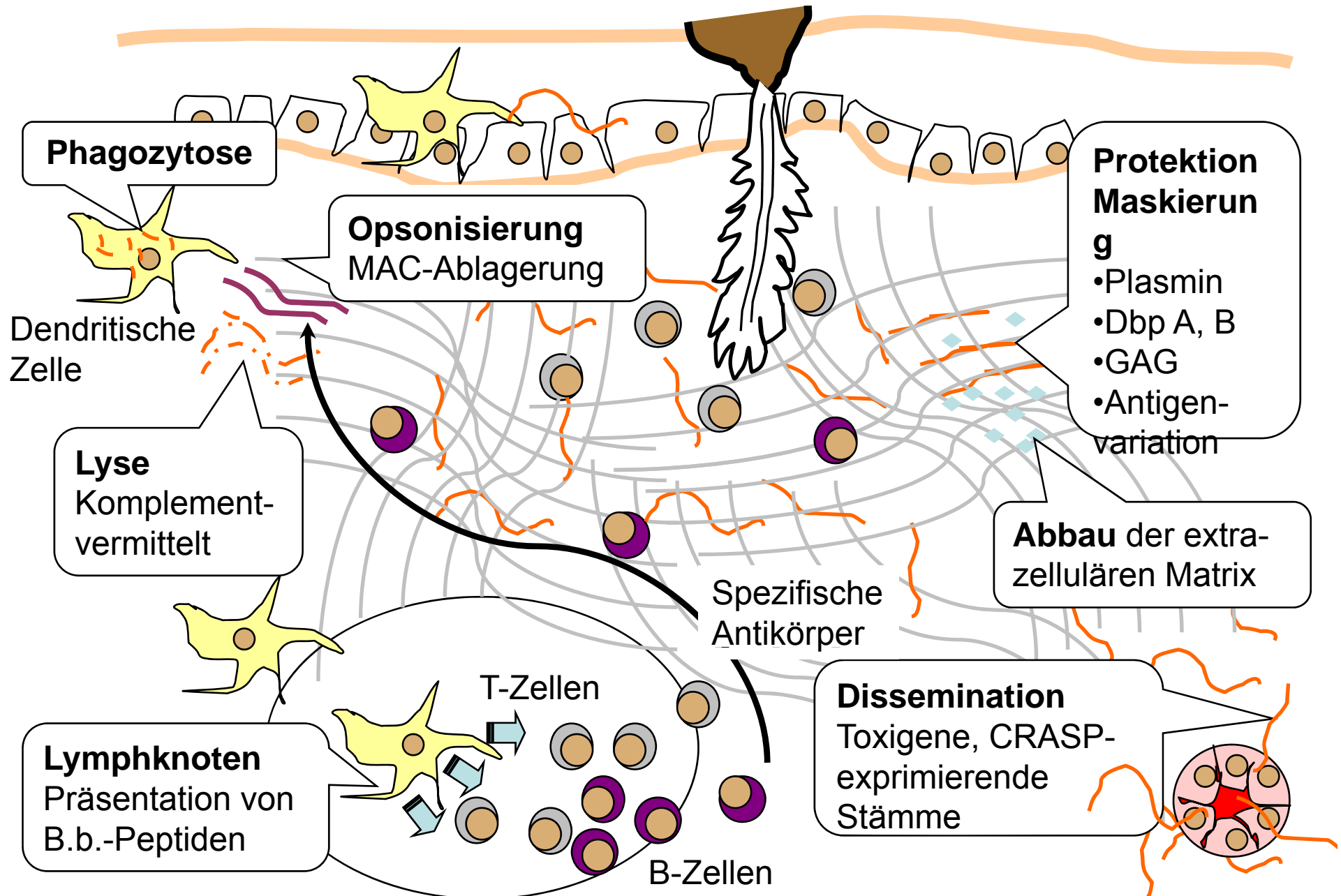
benigna cutis





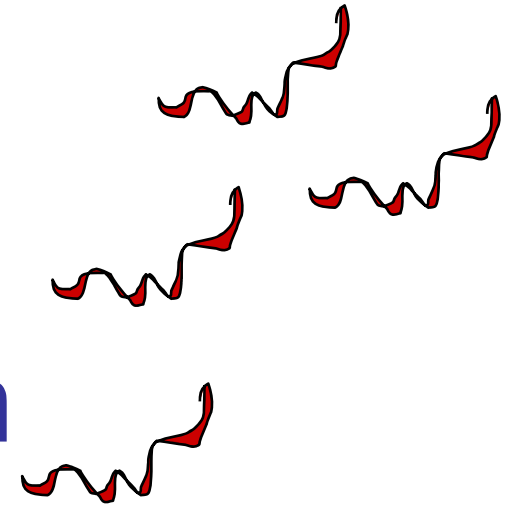
Histologie:  
Psoriasis vulgaris  
Kultur: *B. afzelii*  
Pilzbefund  
(KOH): neg.

# Das Verhalten von *Borrelia burgdorferi* in der Haut

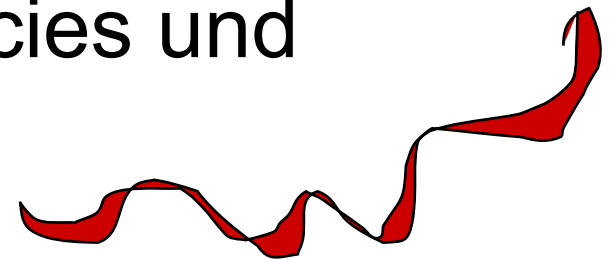
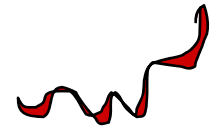




## Dissemination



- Vermehrung an der Inokulationsstelle
- Invasive Osp C Varianten von *B. burgdorferi* s.s. und *B. afzelii* (Seinost et al Infect Immun 1999)
- Osp Polymorphismus für Species und Heterogenität verantwortlich





# Disseminationsfaktoren

## Bindegewebsabbau

- Borrelien binden Plasminogen aus dem Serum (über OspA) → Plasmin → Verdauung von Glycoproteinen, Penetration der Endothelzellen (Fuchs et al Inf Immun 1996)
- Abbau von Fibronectin und Laminin (Coleman et al Infect Immun 1999)
- Kollagenolytische Aktivität (Grab et al FEMS 1996)

19.8.2005

- Seit 3 Wochen  
umschriebene Rötung  
am linken  
Unterschenkel  
(Dm ~ 2,5 cm)
- Insektenstich oder  
Verletzung möglich, da  
Exkorationen im  
Randbereich.



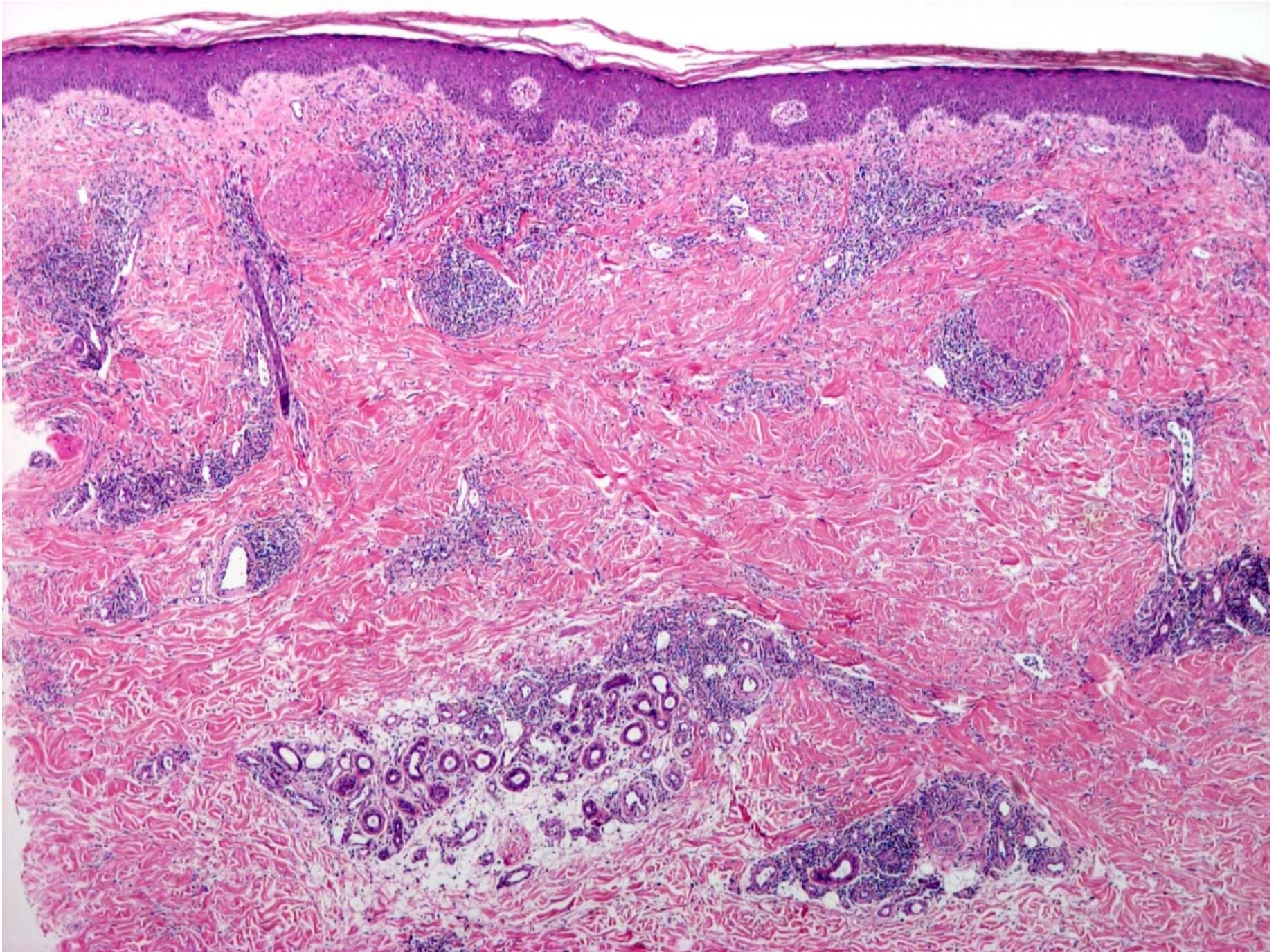
24.8.2005 DM 6 cm



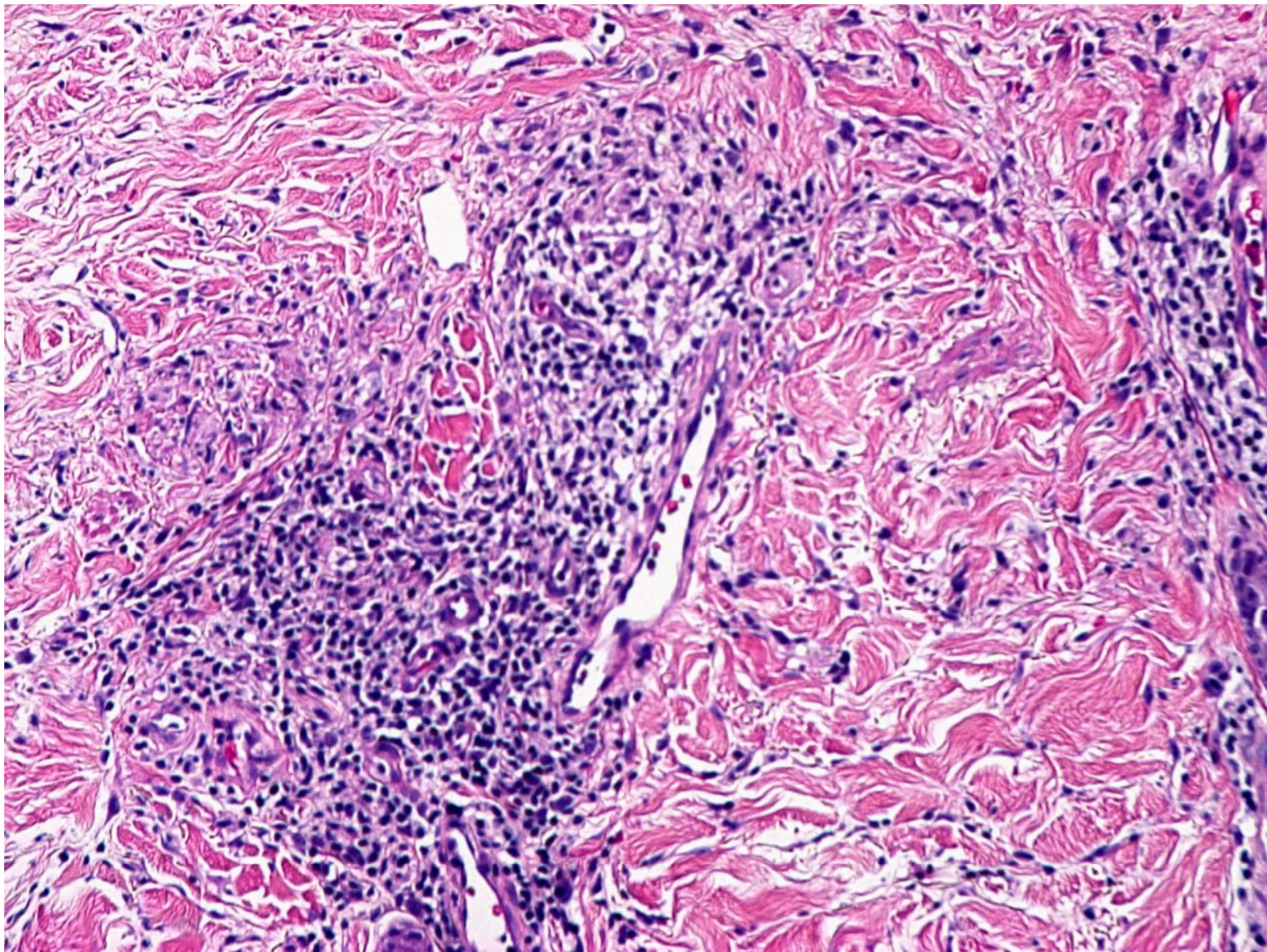
2.9.2005 Dm 8 cm  
→ Hautstanze













## Befunde

- Borrelien - PCR aus Hautbiopsie neg.
- Pilzbefund: neg.
- Borrelien Antikörper  
ELISA: IgM 1,13 pos., IgG neg.  
Immunoblot: IgM und IgG pos  
(OspC von B. afzelii, garinii, burgdorferi s.s.)  
IgG (VlsE, p 18)

## Therapie

- Doxycyclin 200mg über 3 Wochen

12.9.2005



24.9.2005



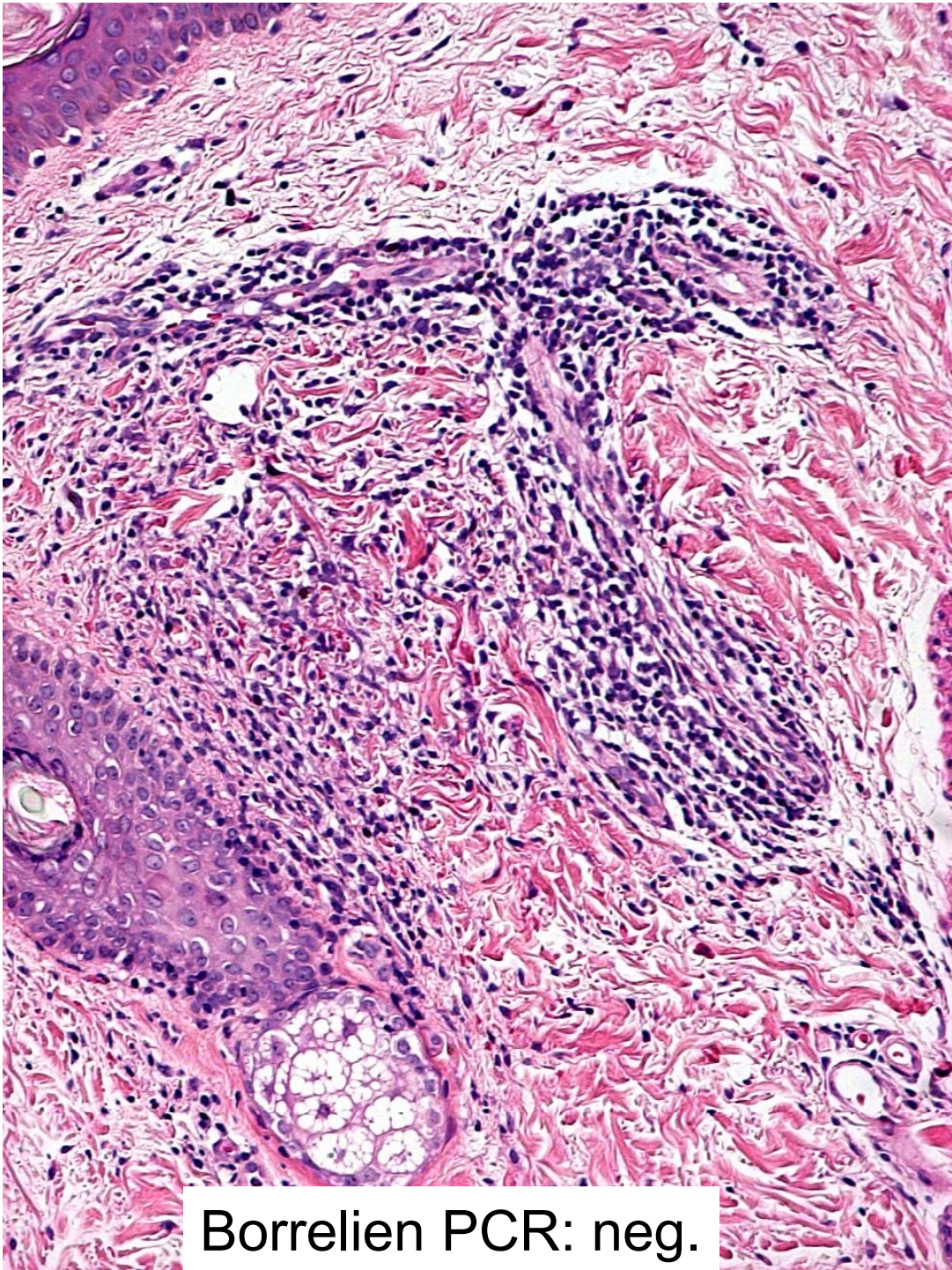
**Diagnose:** Morphea bei Borrelieninfektion

# „Knötchen“ nach EM

- EM 10.5.04 Kniekehle rechts
- Borr AK IgM und IgG neg.
- Doxycyclin 200mg 14 Tage
- Am 18.5.04 Papeln in der Kniekehle und starke Gliederschmerzen, Fleck abgeheilt.
- Borr IgM AK 18.74 (pos. >1,09) IB: pos 23 KD
- 25.5.06: Besserung







Borrelien PCR: neg.





# Persistenz

*B. afzelii* bildet CRASP (Complement regulator-acquiring surface proteins)

→ resistent auf Lyse

→ Erreger - Persistenz wurde bei 3/48 Pat. (mit Spätsymptomen) nachgewiesen

Persistence of *B. burgdorferi* in resolved erythema migrans lesions. Strle et al Clin Infect Dis 1995

# Entstehung einer Acrodermatitis chronica atrophicans mit Neuropathie

## 57 jährige Patientin

- Zeckenstich - Erythema migrans rechter Unterschenkel
- Ausbreitung über 2 Jahre auf den rechten Oberschenkel - Gesäß
- Nach 3 Jahren rechts inguinal vergrößerter Lymphknoten: unspezifische Lymphadenitis



- Nach 12 Jahren Brennen und eine Schwäche in beiden Oberschenkeln.
- Unscharf begrenzte hellrote Verfärbung und Schwellung linker Knöchel

⇒ Acrodermatitis  
chronica atrophicans  
Kultur: *B. afzelii*



# Defektheilung

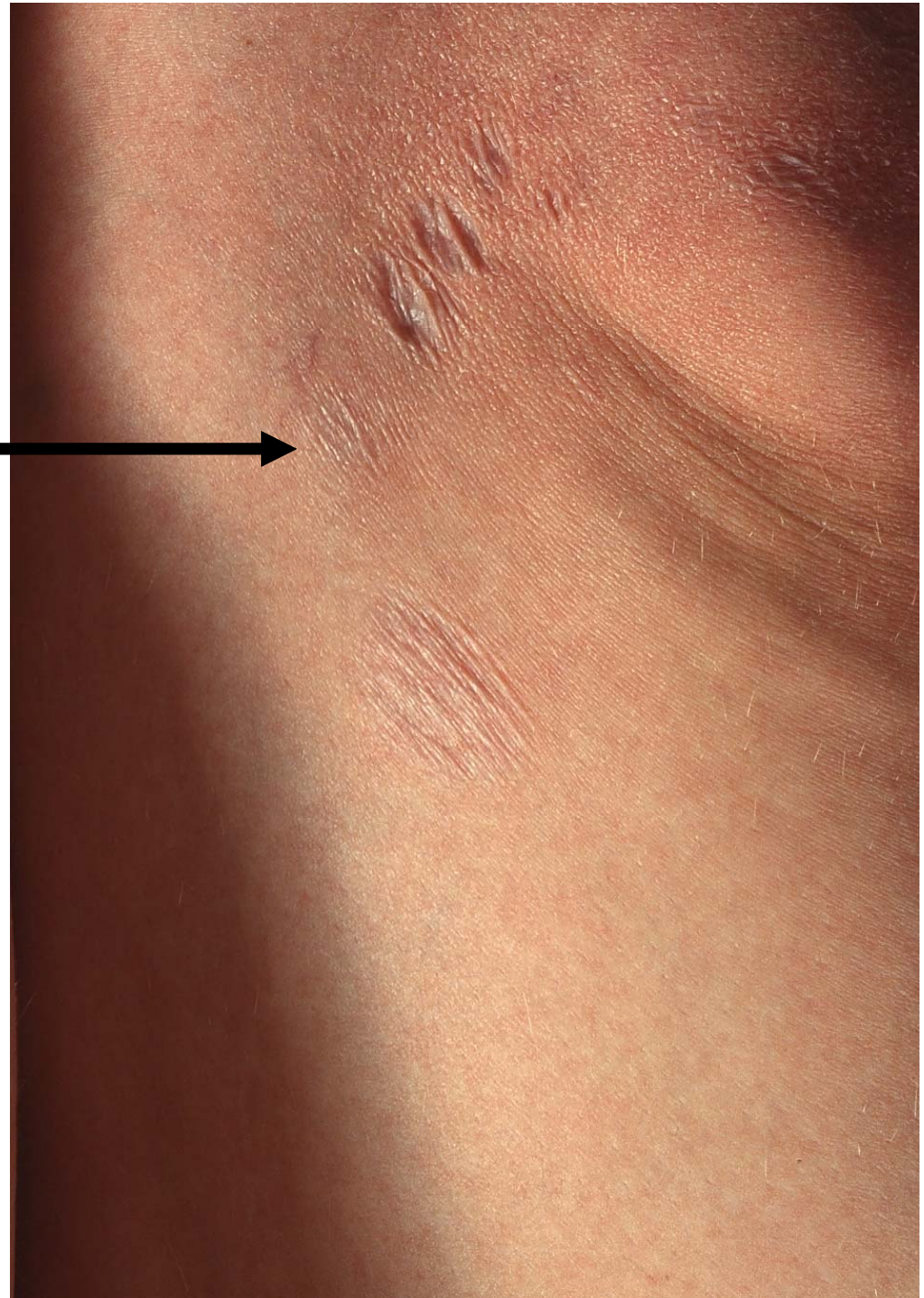
St. p.

Acrodermatitis  
chronica  
atrophicans

# Anetodermie

Hofer Eur J Dermatol 2003

Bauer J et al J Am Acad 2003

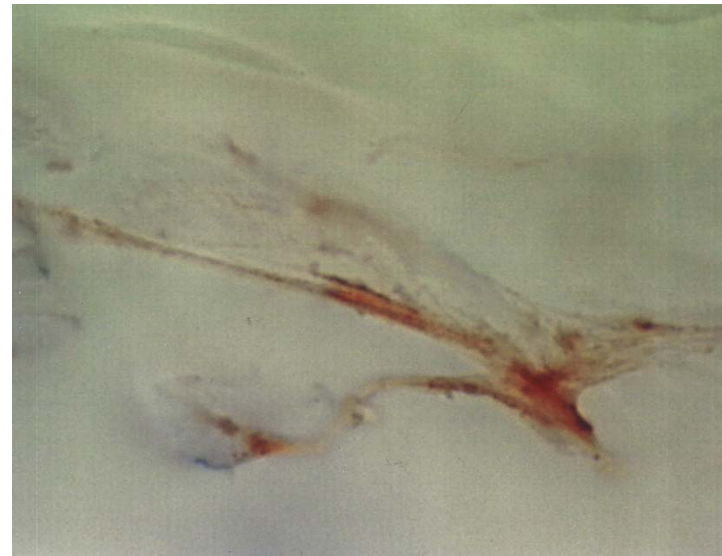




# Protektion

Adhäsine → Überleben in der Haut

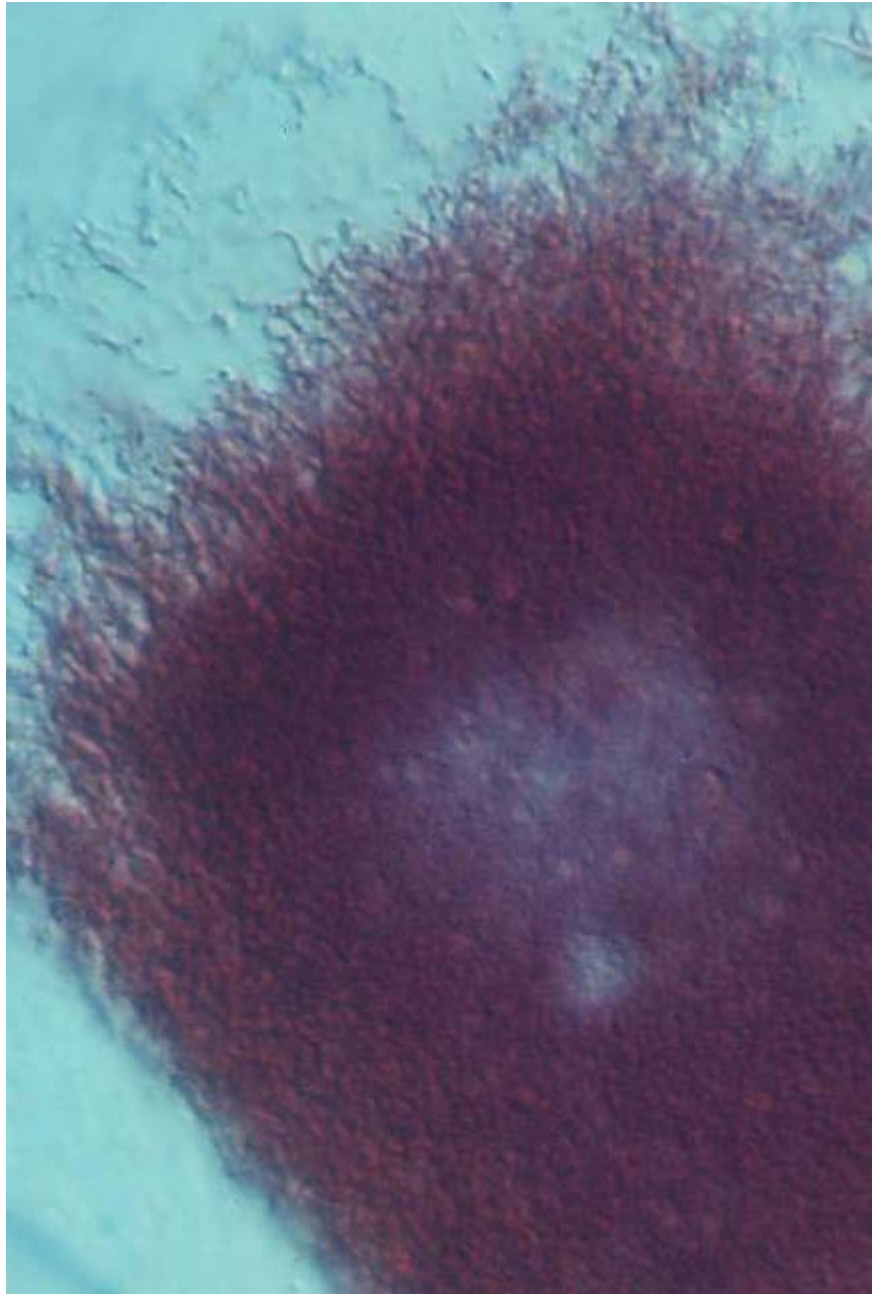
- Glycosaminoglycan-bindendes Globulin
- Fibronektin
- Decorin bindendes Globulin (Liang et al Am J Pathol 2004)
- Eindringen in Typ I Kollagen Fasern (Zambrano et al Infect Immun 2004)



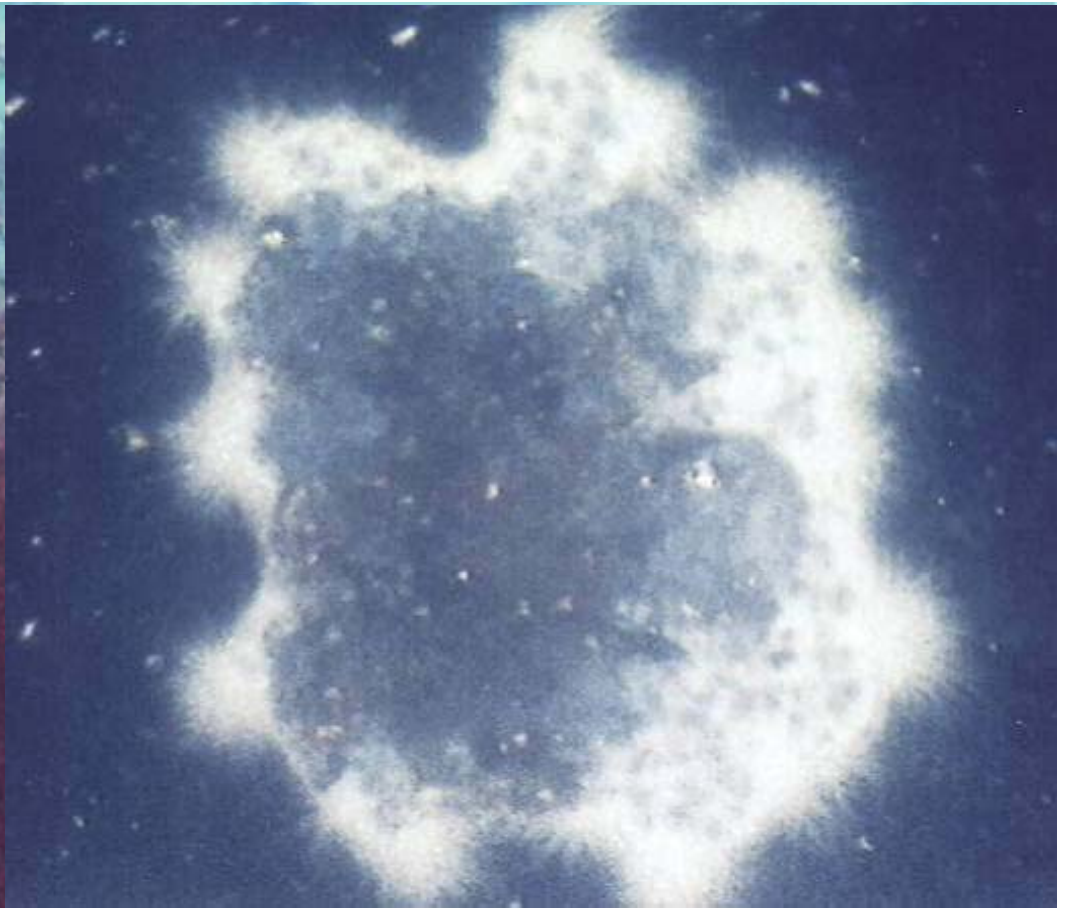




*B. burgdorferi* in Agar



*B. burgdorferi* - Kolonie



# „Pseudosklerodermie“

Tibiale Bänder



Fibröse Knoten





## *B. burgdorferi* - Persistenz

- Pseudosklerodermie / Sklerosierung
- Aktivierung des IL-6 Systems könnte mit der Entwicklung sklerotischer Läsionen und Autoantikörper Produktion bei der lokalisierten Sklerodermie einhergehen.  
Nagaoka et al J Rheumatol 2000

Zirkumskripte SklerodermieMorphea

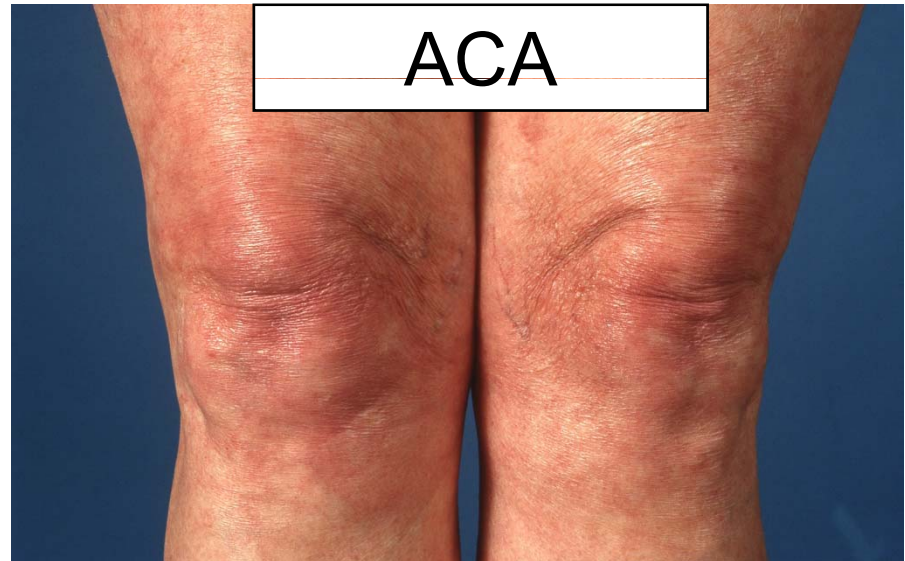


Kultur: *B. afzelii*

Erythema migrans

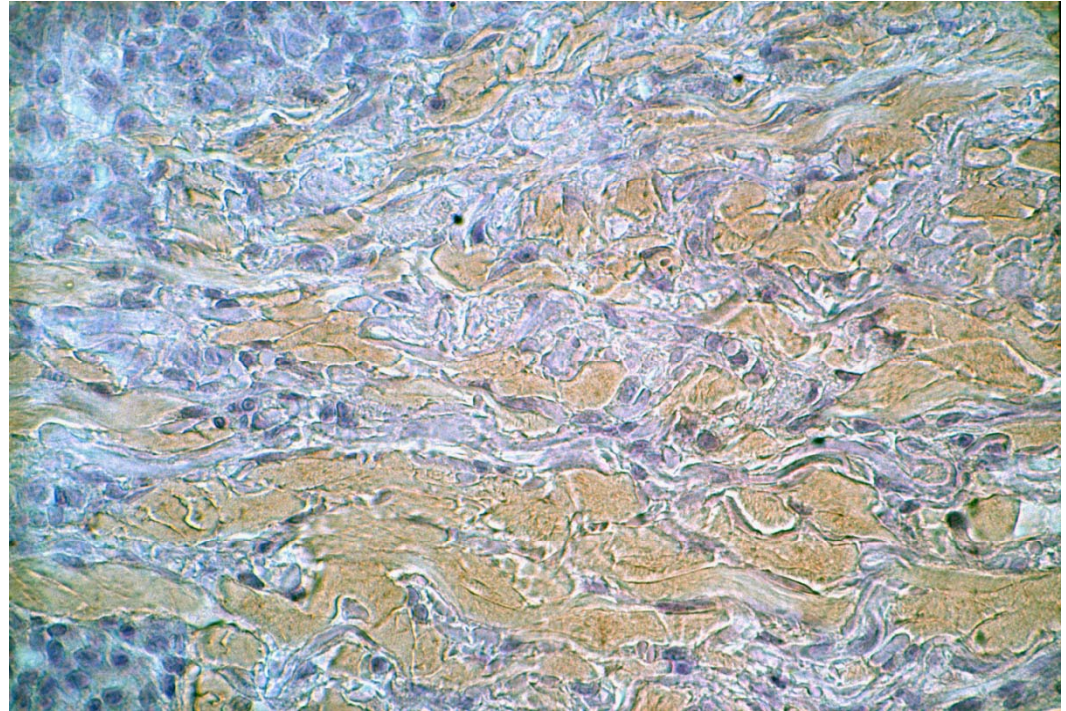


ACA

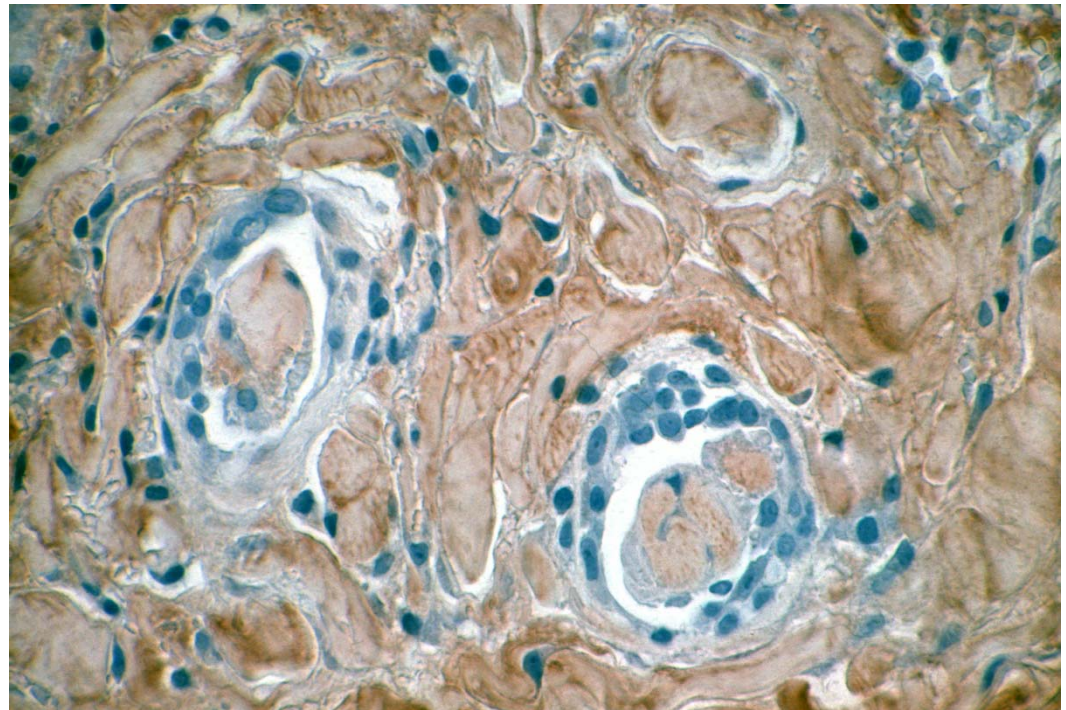




# Acrodermatitis chronica atrophicans



# Morphea

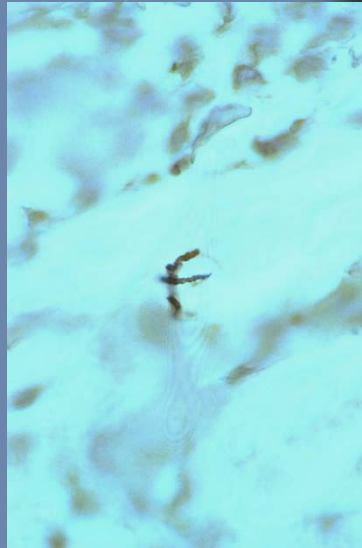


Anti-Typ I Kollagen AK



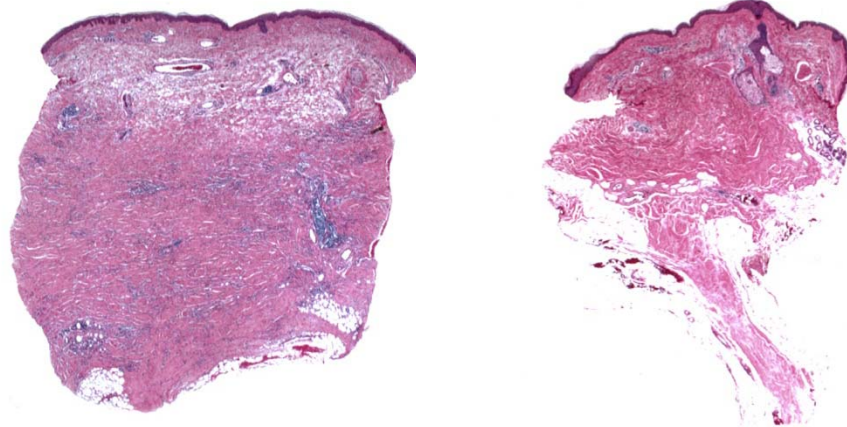
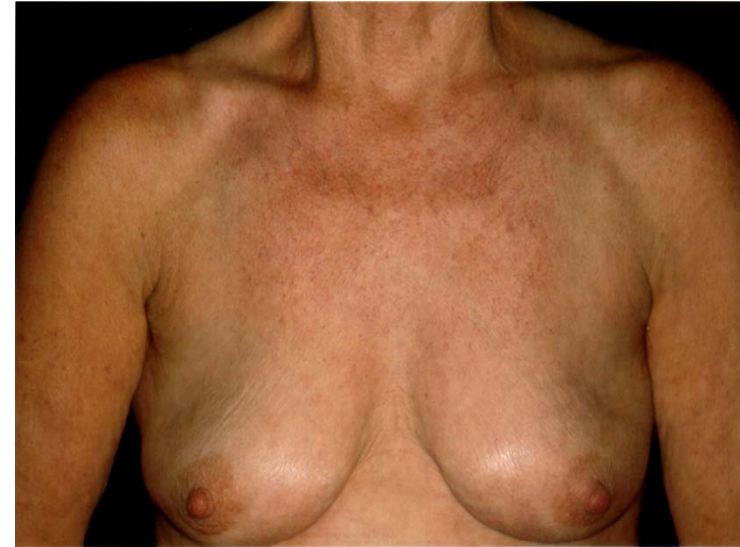
# Positive Kultur von *B. burgdorferi* bei linearer Sklerodermie

Aberer E et al  
Acta Derm Venereol 1987



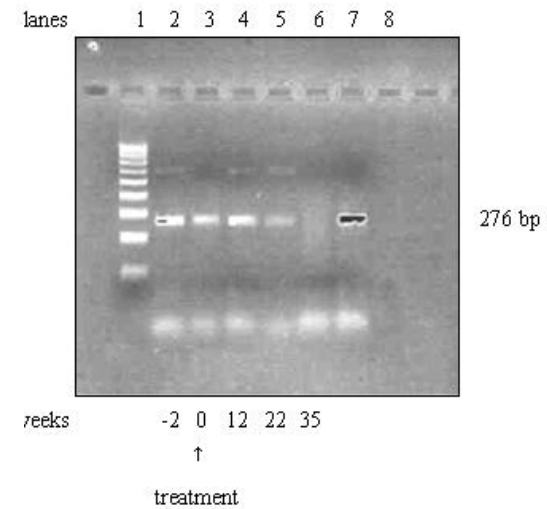
Abheilung nach systemischer  
Penicillintherapie





## Akute Sklerodermie mit Abheilung unter Ceftriaxontherapie

Wackernagel et al, JEADV 2005



1: DNA ladder; 2-6: urine of patient;  
7: positive control (spiked urine with *B. afzelii* 10<sup>4</sup>);  
8: negative control.

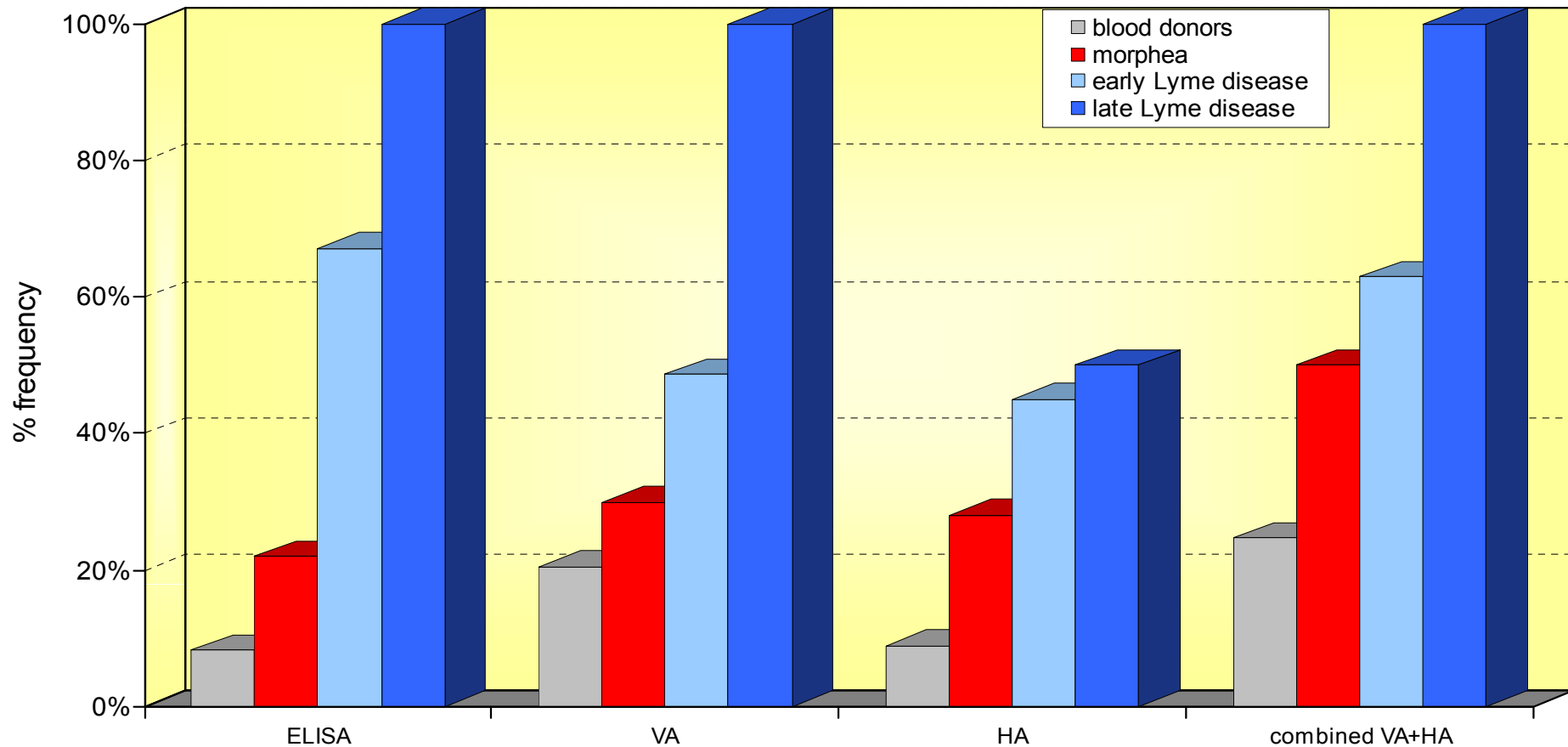
Borrelien-DNA im Harn  
Hybridisierung: ***B.afzelii***

# *B. burgdorferi* Antikörper

- Aberer E et al. Is localised scleroderma a borrelia infection? Lancet 1985
- Neubert U et al. Spirochetal antibodies in morphea. JID 1986
- Rufli T et al. Zum erweiterten Spektrum zeckenübertragender Spirochätosen. Hautarzt 1986



## IgG – Antikörper bei Morphea Patienten, früher Lyme Borreliose, Blutspendern im ELISA, IB Ganzzelllysat (VA) / rekombinant (HA)



66 Seren von 48 Morphea Pat 9-88 (50.6) Jahre  
56 Blutspender 20-54 (39.3) Jahre

Beginn der Morphea: mean 44.3 Jahre  
Erkrankungsdauer: mean 5.7 Jahre

# Keine Antikörper gegen *B. burgdorferi*

- Hoesly JM et al. Localized scleroderma and antibody to *B.b.* J Am Acad Dermatol 1987
- Halkier-Sorensen L et al. Antibodies to the *B.b.* flagellum in patients with circumscribed scleroderma...Acta Derm Venereol 1989
- Lecerf V et al. Négativité de la sérologie pour *B.b.* dans la sclérodemie en plaques. Ann Dermatol Venereol 1990
- Vaillant L et al. Localized scleroderma is not a *B.b.* infection in France. Dermatology 1992

## *B.burgdorferi*: positive Kultur, PCR

- Isolation of *Borrelia afzelii* from circumscribed scleroderma. Breier F et al. Brit J Dermatol 1999
- Schempp C et al. Further evidence for *B.b.* infection in morphea and LSA confirmed by DNA amplification. J Invest Dermatol 1993
- Fujiwara H et al. Detection of *B.b.* DNA (*B. garinii* or *B. afzelii*) in morphea and LSA of German and Japanese but not US patients. Arch Dermatol 1997

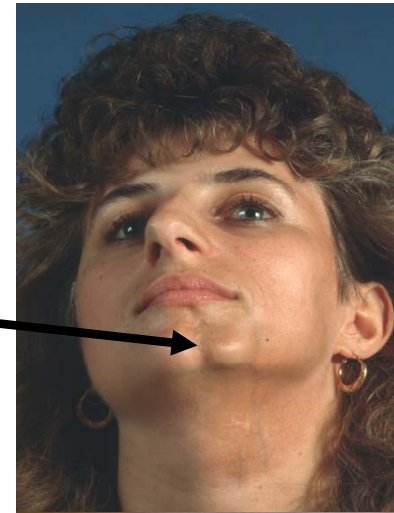


## Keine *B. burgdorferi* - DNA bei Morphea

- Dillon WI et al. *B.b.* -DNA is undetectable by polymerase chain reaction in skin lesions of morphea...from patients with [North America](#). J Am Acad Dermatol 1995
- Ranki A et al. Successful amplification of DNA specific for Finnish *B.b.* isolates in ECM but not in circumscribed scleroderma lesions. J Invest Dermatol 1994
- Wienecke R et al. No evidence for *B.b.*-specific DNA in lesions of localized scleroderma. J Invest. Dermatol 1995
- Weide B et al. Morphoea is neither associated with features of *B.b.* infection, nor is this agent detectable in lesional skin by polymerase chain reaction. Brit J Dermatol 2000

# Morphea - Heterogene Ursachen

➤ Naevoid (Blaschko - Linien)



➤ Nach Impfungen

➤ Traumen



➤ Zeckenstichen



➤ Nach *B. burgdorferi* s.l. -  
Infektionen  
(pos. Antikörper)

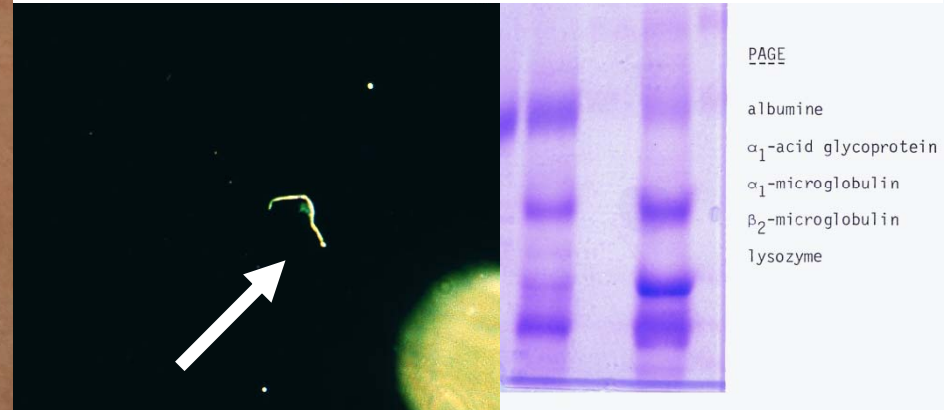


➤ *Keine Borreliien assoziierte  
Morphea in den USA,  
Frankreich, Finnland, Schottland*





Dysmorphic hematuria  
↑  $\alpha_1$  and  $\beta_2$  microglobulin



**Acrodermatitis chronica atrophicans** in association  
with **lichen sclerosus et atrophicus**: tubulointerstitial nephritis



and spirochete-like organisms  
in urine

Aberer et al. Acta Dermato Venereol  
1987

# *B. burgdorferi* - Persistenz

- *B. burgdorferi*  
Polyklonales B-Zell  
Mitogen  
Persistente IL-6  
Erhöhung in der  
C3H/HeJ Maus  
Yang L et al Infect Immun  
1992







(B-Zell-Plasmocytom, BLC)

- Im Liquor b  
Rupprecht et al
- Myositis be
- Borrelienly  
(Müllegger, Int  
Lyme Borrelios
- Stimulation
  - Borrelien
  - Monoklon
  - (ACA, Im
- Malignes B  
genotypisic



ulinemie

R; nicht  
be 1991)



## Kulturell /PCR - bestätigte Dermatosen/ Krankheitsbilder bei *B. burgdorferi* Infektion

- Morphea (Aberer, Neubert 1985, Weber 1988; *B.afzelii*, Breier 1999)
- Lichen sclerosus (Aberer 1999, Breier 2001)
- Livide Erytheme mit Myopathie (Detmar 1988)
- Dermatomyositis (Detmar 1989)
- Granuloma annulare (Strle 1991)
- Interstitielle granulomatöse Dermatitis (Moreno et al 2003)
- Malignes B-Zell Lymphom (Cerroni 1997)
- Relapsing febrile panniculitis (Viljanen 1992, Hassler 1992)
- Annuläre Erytheme (Trevisan 1992)
- Iritis (Preac-Mursic 1993)
- Schnapp - Finger (Häupl 1993)



# Mit Lyme Borreliose beobachtete Krankheitsbilder

Schönlein-Henoch Purpura

Thrombocytopenische Purpura

Granulomatöse Thrombophlebitis

Arteriitis temporalis

Sarkoidose

Pityriasis rosea

Pityriasis lichenoides

Anetodermie

Scleroderma adultorum Buschke

Eosinophile Fasciitis (Shulman S.) (Stanek et al  
Lancet 1987)

Hemiatrophia faciei

# Hautveränderungen bei / nach *B. burgdorferi* Infektion

## Reversibel:



- Hautatrophie: Anetodermie (Abheilungszustand)

## Fraglich reversibel:

- Maligne Lymphome?
- Sklerosierungen: Morphea, Lichen sclerosus
- Granulomatöse Dermatosen







PINK CHAMALEON

