

MALATTIE RARE

Ulcera di Martorell e angiodermite necrotica: due facce della stessa medaglia

Differenze e similitudini sul piano epidemiologico, clinico, prognostico e terapeutico



G. Vittori¹, P.E. Mollo², F. Pomella³, G. Guarnera⁴, S. Bilancini⁵, M. Lucchi⁵, G. Lucchi⁵, S. Tucci⁵, L. Guarnera⁶, M. Ambrifi⁷

¹ Medico Chirurgo, Studio Angiologico Galeno, Colleferro (RM)

² Specialista in Angiologia Medica - INI Div. Città Bianca Veroli (FR) - Clinica Villa Gioia Sora (FR)

³ Specialista in Angiologia Medica - Servizi Ambulatoriali Territoriali Branca Angiologia ASL Frosinone

⁴ Specialista in Chirurgia Vascolare - Aurelia Hospital, Roma - già Presidente Ass. It. Ulc. Cut. AIUC

⁵ Angiologia Medica, Studio Angiologico J F Merlen, Frosinone

⁶ Università La Sapienza di Roma

⁷ Specialista in Dermatologia e Venereologia - attività libero-professionale, Frosinone

Gli autori descrivono il quadro dell'angiodermite necrotica, denominazione che secondo gli autori francesi identifica l'ulcera ipertensiva di Martorell. Osservazioni cliniche e lavori successivi al 1945, anno della prima descrizione da parte di F. Martorell di questa particolare lesione cutanea, hanno evidenziato alcune diversità e sottolineato peculiarità tali da far ritenere che si tratti di due facce di una stessa medaglia, con differenze e similitudini sul piano epidemiologico, clinico, prognostico e su quello della risposta terapeutica. Al termine della illustrazione di questo quadro, gli autori propongono un interessante caso clinico.

Definizione

Si tratta di una lesione cutanea necrotica, definita anche come ulcera ischemico-ipertensiva, intensamente dolorosa, identificata da Martorell che, nel 1945, ne

presentò i primi quattro casi. Martorell la descrive definendola come "complicanza cutanea della ipertensione arteriosa diastolica". Successivamente, Hines e Farber della Mayo Clinic confermano tale patologia descrivendone ulteriori undici casi. Gli autori francesi prediligono la denominazione di "angiodermite necrotica". Altri sinonimi che identificano queste lesioni sono: ulcera arteriolitica, capillarite necrotica, gangrena cutanea a placche, ulcera ipertensiva.

Clinica

Tali lesioni cutanee compaiono di norma in pazienti con storia di ipertensione arteriosa, da tempo non controllata, mostrano una netta prevalenza di genere e hanno una maggiore incidenza tra il 5° e il 6° decennio di vita. Tabagismo e diabete mellito ne rappresentano fattori aggravanti. Martorell sottolinea che si tratta di

una “ulcera superficiale simmetrica della superficie antero-esterna (terzo medio-terzo inferiore) delle gambe, in portatori di ipertensione arteriosa diastolica, che si manifesta come una lesione pigmentata-purpurica o placca violacea a evoluzione siero-bollosa-emorragica, con una anamnesi negativa per evidente trauma e una discrepanza tra il marcato dolore notturno e le esigue dimensioni della lesione in assenza di concomitante patologia arterovenosa”. La cute costituisce l'organo bersaglio di questa lesione e rappresenta una condizione clinica compromettente la qualità di vita dello stesso paziente per la sovente grave sintomatologia dolorosa che essa determina.

Queste ulcere prediligono la superficie dorso-laterale della gamba, al di sopra della caviglia, con coinvolgimento bilaterale degli arti nel 50% dei casi. In circa il 15% dei pazienti, è interessata la cute sovrastante la salienza del tendine di Achille, dove le lesioni possono approfondirsi fino all'esposizione del piano tendineo (fig. 1).

I polsi arteriosi si rilevano presenti, iperpulsanti, sovente scoccanti. Insorgono con l'aspetto iniziale di macchie rosse, dolorose che poi diventano blu e successivamente vanno incontro a ulcerazione della cute. Le lesioni mostrano un fondo fibrinoso con bottoni necrotici, bordi irregolari, policiclici, cianotici e necrotici (figg. 1, 2, 3, 4).

Ulcera di Martorell o angiodermite necrotica? La descrizione originaria è oggi ancora valida? L'ulcera di Martorell rappresenta un quadro nosografico con dignità clinica propria? Sono queste le frequenti domande che emergono ogni qualvolta si affronta tale argomento, rappresentandone una “vexata quaestio”. In questi due quadri, da considerare facce di una stessa medaglia, si rilevano similitudini e differenze così sintetizzabili. L'angiodermite necrotica, che presenta i caratteri dell'ulcera microangiopatica, è prevalente nell'età anziana (presenile e senile), in soggetti moderatamente ipertesi (90%), frequente è l'incidenza di diabete mellito (30%), senza significativa prevalenza di genere, appare ubiquitaria, raramente è bilaterale, si accompagna a violenta sintomatologia dolorosa, il giudizio prognostico prudenzialmente deve indurre alla riserva. L'ulcera di Martorell si manifesta indifferentemente in età giovanile, adulta e senile, in soggetti con ipertensione arteriosa diastolica severa, senza correlazione con il diabete e con netta prevalenza per il genere femminile, presenta una localizzazione bilaterale, tipica sulla superficie esterna delle gambe, al terzo medio-inferiore,

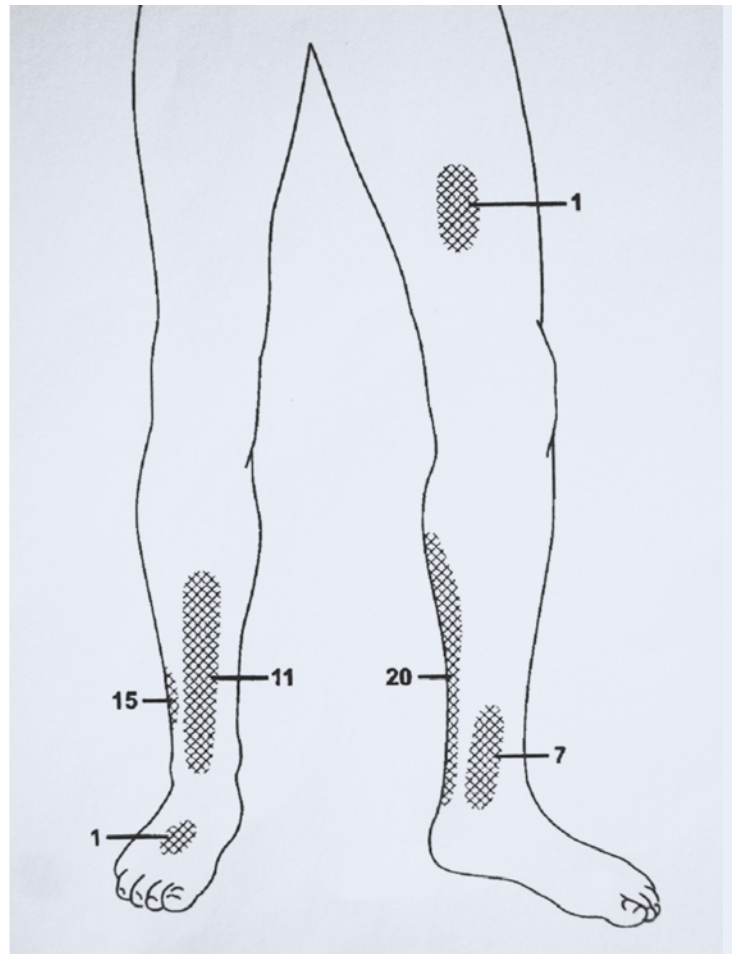


Fig. 1: sedi prevalenti di comparsa delle lesioni

il quadro istologico mostra una iperplasia della media, è sempre bilaterale, la sintomatologia dolorosa è violenta, la prognosi è riservata e occorre instaurare un trattamento antipertensivo appropriato e rigoroso.

La diagnosi, inizialmente anamnestica e clinica, viene confermata dalla biopsia eseguita su un prelievo di cute sana ai bordi della lesione. Il prelievo biotico deve essere esteso alla zona necrotica e deve raggiungere la profondità del piano fasciale. Il quadro istopatologico è tipico e mostra arteriolosclerosi delle arteriole sottocutanee con ialinosi sottoendoteliale aspecifica, ispessimento intimale, iperplasia concentrica delle fibre muscolari della media e stenosi vasale: si tratta dunque di una lesione ulcerativa ischemica nella espressione più “periferica”.



Figg. 1, 2, 3, 4: esempi di lesione. Fondo fibrinoso con bottoni necrotici, bordi irregolari, policiclici, cianotici e necrotici.

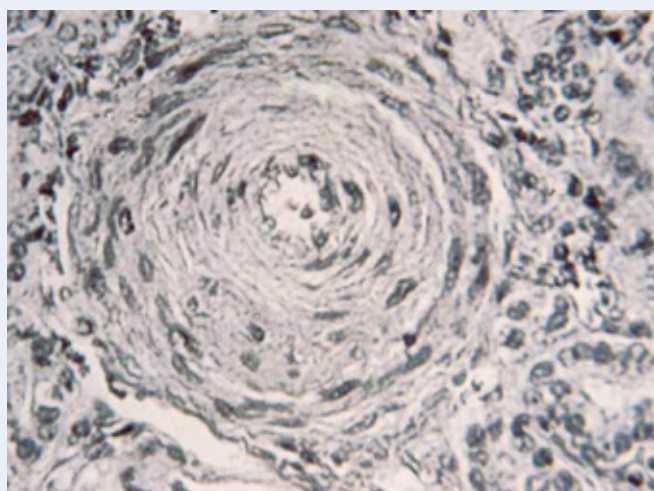
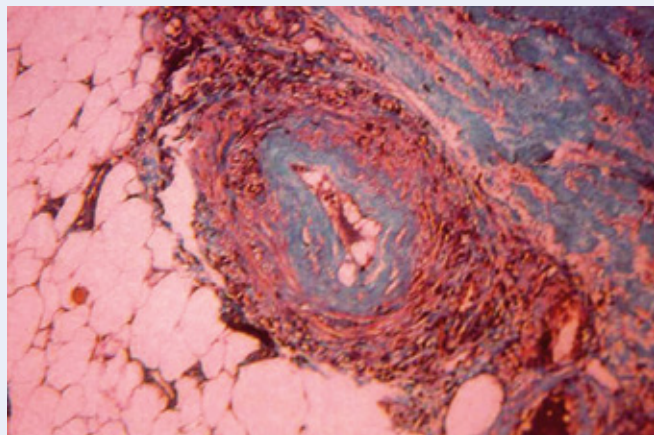
L'ulcera di Martorell può essere considerata quindi una manifestazione cutanea in corso di malattia ipertensiva che tuttavia è rara rispetto alla incidenza dell'ipertensione arteriosa, mostra una maggiore incidenza nel sesso femminile, si manifesta prevalentemente in età presenile/senile (50-65 anni), compare più raramente negli afroamericani. In Italia, complessivamente il 31% della popolazione italiana è iperteso e il 17% è border-line. Negli uomini, i valori sono più elevati nel nord-est (37%) e nel nord-ovest (32%), nelle donne nel sud (34%).

Trattasi di ulcera microangiopatica che colpisce i pazienti ipertesi, anche moderati, in età senile e presenile (90%) e i pazienti diabetici anche normotesi (30%).

Tale manifestazione, riconducibile a patogenesi vascolare, ha come organo bersaglio la cute e rappresenta una condizione clinica compromettente significativamente la qualità di vita dello stesso paziente per la sovente grave sintomatologia dolorosa che essa determina.

L'angiodermite necrotica presenta caratteristiche simili all'ulcera di Martorell, lesione rara, che colpisce tipicamente le donne giovani e affette da forme particolarmente gravi di ipertensione arteriosa. Sono ulcere molto dolorose, con dei bordi netti e rilevati, localizzate tipicamente nella parte laterale o posteriore della gamba, bilateralmente. Dal punto di vista istologico, si osserva una iperplasia della tonaca media. Si tratta di una lesione caratterizzata dalla presenza di un'escara dolorosa di dimensioni variabili, superficiale, di colore nerastro, aderente, senza edema periferico e con margini scollati, che si instaura improvvisamente o sostituisce progressivamente una macula eritemato purpurica, generalmente presente sulla faccia esterna della gamba al terzo medio inferiore, con aspetto serpiginoso centrifugo. È estremamente dolente.

Spesso non riconosciuta correttamente, l'angiodermite necrotica rappresenta il 10% delle ulcere della gamba nei soggetti ricoverati. Interessa soprattutto gli individui di sesso femminile con più di 60 anni di età e si associa frequentemente a ipertensione arteriosa (90%), anche compensata, diabete (30%), insufficienza venosa cronica (IVC) (>30%) e arteriopatie obliteranti (>50%). La sua evoluzione è lenta e gravata da recidive. Istologicamente si caratterizza per una ialinosi arteriolare, arteriolosclerosi della media con ostruzione. L'angiodermite necrotica presenta una stretta relazione con la calcifilassi. Esistono forme pure e spurie (figg. 5, 6).



Figg. 5, 6: arteriolite iperplastica della ipertensione maligna (a bulbo di cipolla)

Patogenesi

Sono state formulate diverse ipotesi patogenetiche invocando meccanismi simili “al rammollimento rosso emorragico cerebrale”, alterazioni del sistema nervoso simpatico e alterazioni locali secondarie all'ipertensione arteriosa. Quest'ultima condizione appare sicuramente un elemento fisiopatologico determinante.

In conclusione, lo stato ipertensivo determinerebbe alterazioni morfo-funzionali del distretto arteriolo-capillare cutaneo con conseguente aumento delle resistenze periferiche e riduzione della pressione di perfusione e conseguenze metaboliche per il tessuto. Gli autori francesi preferiscono il termine di “angiodermite necrotica di Colomb” per sottolineare il carattere necrotico-purpurico della lesione.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale va posta con la calcifilassi, con il pioderma gangrenoso e con alcune lesioni ulcerative miste a prevalente componente ischemica.

Calcifilassi: ulcere multiple, necrotiche, dolorose, la diagnosi differenziale va posta con la calcifilassi, con istologia positiva per arteriolopatia calcifica simile a quella delle ulcere ipertensive. Mancano la correlazione per paratiroidismo secondario a IRC e all'alterazione del metabolismo del calcio fosfato (richiesta la paratiroidectomia oltre al comune debridement e a innesti cutanei). Pioderma gangrenoso: malattia infiammatoria, rara, a eziologia ancora non conosciuta, che si manifesta sotto forma di lesione ulcerativa unica, talora multipla con fondo fibrinoso-necrotico, margini irre-

Tab. 1: similitudini e differenze tra angiodermite necrotica e ulcera di Martorell

ANGIODERMITE NECROTICA	ULCERA DI MARTORELL
Età anziana	Giovani e anziani
Ipertensione moderata	Ipertensione grave
Diabete frequente	Diabete
Sesso M/F	Sesso F
Sede ubiquitaria	Localizzazione tipica
Ialinosi	Iperplasia della media
Raramente bilaterale	Sempre bilaterale
Dolore violento	Dolore violento
Prognosi riservata	Prognosi riservata
Antipertensivi	Antipertensivi

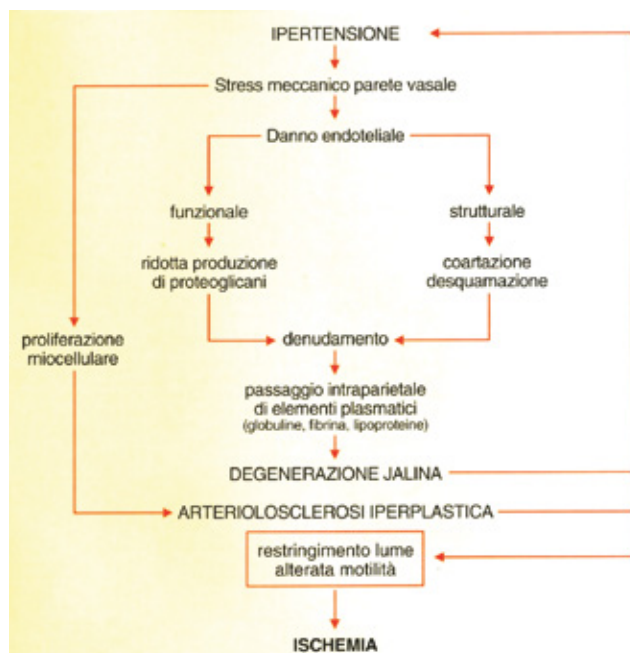


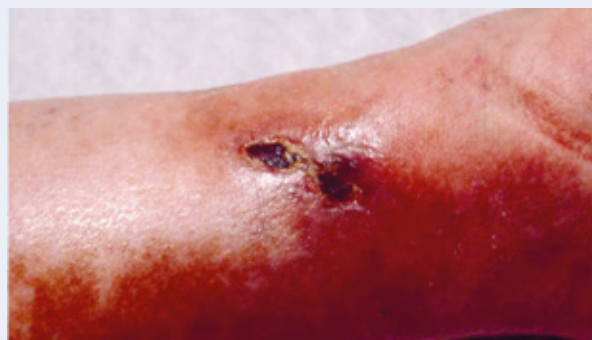
Fig. 7: schema della relazione tra stato ipertensivo e alterazioni morfo-funzionali del distretto arteriolo-capillare

golari, sottominati, con alone violaceo di tipo infiammatorio. Nella metà dei casi è associato a quadri nosografici di competenza internistica, gastroenterologica o ematologica. Una diagnosi differenziale corretta e tempestiva può evitare trattamenti terapeutici sistemici inappropriati, in quanto una terapia immunosoppressiva indicata nel pioderma comporterebbe un alto rischio di comparsa di quadri setticemici.

Ulcere miste: alcune lesioni con prevalente alterazione della componente macrovasale arteriosa (ischemica) e caratterizzate da marcata sintomatologia dolorosa notturna e localizzate in sede sovramalleolare esterna o sovracalcaneale con fondo o bordi necrotici, possono sollevare problemi di diagnostica differenziale. L'anamnesi e l'esame clinico-strumentale (A.B.I.) ben condotti possono dirimere ogni incertezza diagnostica.

In sintesi, l'ulcera di Martorell compare in pazienti con storia di ipertensione arteriosa severa (sisto e/o diastolica). La lesione si manifesta con placche necrotiche scure (microinfarti cutanei emorragici) fortemente aderenti, al cui distacco si evidenziano ulcere spesso con bordi policiclici. Come avanti sottolineato, si caratterizzano per una elevata componente dolorosa (particolarmente nelle ore notturne), i polsi arteriosi risultano regolari, solitamente assenti i segni di malattia venosa (forme

tipiche e "pure"). Talora si associa un quadro di livaeto reticularis-racemosa, in genere a precoce insorgenza. Compaiono sulla faccia laterale della gamba al terzo medio - terzo inferiore, talora cresta tibiale, regione posteriore della gamba, ecc. (fig. 1) spesso simmetriche (monolaterali a evoluzione bilaterale), recidivanti, circolari, a stampo con esiti discromici, mostrando una netta preferenza di genere (maggiore incidenza nelle donne). a differenza delle ulcere ischemiche, la posizione declive aumenta solitamente il dolore. Sono descritte forme spurie in corso di diabete o di vasculopatie periferiche arteriose e venose.



Figg. 8, 9, 10: quadri fotografici di angiodermite necrotica e ulcera di Martorell

Terapia

Per il trattamento dell'ulcera di Martorell, nel tempo, sono state proposte varie opzioni terapeutiche, la gran parte delle quali non sono supportate da studi controllati, come la pasta di Lassar, la sulfadiazina, le soluzioni di acido borico, i globuli rossi essiccati, l'associazione streptochinasi-streptodornasi, l'olio di fegato di merluzzo, il vaccino tifoide, la novocaina intrarteriosa, il calcio tionato per via endovenosa, la simpaticectomia lombare, la stimolazione cordale spinale e ancora skin-graft, idrogel, idrocolloidi, medicazioni avanzate, terapia compressiva.

La terapia deve in ogni caso prevedere il controllo della pressione del sangue. Le ulcere piccole possono guarire con medicazioni adeguate, mentre quelle più grandi vanno coperte con innesti di pelle. A differenza di queste, l'angiodermite necrotica si manifesta preferibilmente in un'età più avanzata, senza differenze di sesso, negli ipertesi e diabetici. È tipicamente monolaterale e si osserva una ialinosi del vaso. Sono stati proposti numerosi trattamenti: colchicina, eparina a basso peso molecolare, vasodilatatori, simpatectomia, plasmaferesi ecc., con risultati deludenti. La terapia corticosteroidica (locale o per os, 20-30 mg/die di prednisone per 3-4 settimane) spesso apporta benefici, così come la detersione chirurgica della ferita seguita dall'applicazione di innesti (tec-

nica di Reverdin o altra) o di cheratinociti da coltura, che alleviano molto rapidamente il dolore del paziente. Il riscontro di una patologia arteriosa periferica deve indurre obbligatoriamente la ricerca di altre lesioni arteriose, spesso ancora silenti: coronaropatia (50% dei casi), stenosi carotidea (25%), aneurisma aortico (10%). È inoltre indicato l'esame del fondo dell'occhio. Il trattamento e la prevenzione degli eventi cardiovascolari si basano in primo luogo sull'antiaggregazione piastrinica, così come sull'identificazione e il controllo ottimale dei fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, fumo, sedentarietà). Come nella gran parte dei quadri vulnologici, il trattamento razionale dovrebbe essere il più possibile di tipo fisiopatologico e pertanto una corretta ed efficace terapia antipertensiva appare fondamentale. Un breve ricordo dei vari lavori sul ruolo della terapia antipertensiva riporta a Orbach che, nel 1955, ottenne la guarigione di un'ulcera di Martorell in due mesi, riducendo i valori pressori da 260/160 a 160/110. Fogola, nel 1971, presenta un primo report in 5 casi "Martorell's ulcers" con terapia antipertensiva (diuretici e farmaci ipotensivi). Diversamente Rude, nel 1983, riporta 1 caso di Martorell's ulcer trattato con diuretici e metildopa per molti mesi con scarsi benefici dalla sola terapia antipertensiva e con l'ausilio anche di antibiotici topici e skin-graft. Henderson, nel 1995 riporta 16 casi di Martorell's ulcers in terapia antipertensiva senza controllo vs 7 casi con controllo dell'ipertensione, 4 casi con sospensione della terapia betabloccante (con peggioramento della vasocostrizione locale). Ancora può essere citato uno studio randomizzato (con placebo-controllo) con Nikolova nel 1995 su 30 pz con Martorell's ulcers randomizzati e controllati per 2 mesi con nifedipina 10 mg x 3/die vs placebo e impiego di enalapril (ACE-I). Le lesioni ulcerative ipertensive guariscono con un trattamento antipertensivo "aggressivo" privilegiando farmaci che riducono anche la vasocostrizione arteriolare. Si rileva un'analogia con la microangiopatia diabetica nella quale un trattamento antipertensivo ugualmente "aggressivo" con controllo dei valori entro i parametri di 140/90 mmHg ha dato dei benefici.

Caso clinico di angiodermite necrotica

Gli autori descrivono il caso clinico di una donna di 76 anni che presenta, da circa sette mesi, una escara nerastra sulla gamba destra, fortemente dolente. Nell'arco di



Fig. 11: angiodermite necrotica

circa un mese, l'escara evolve in ulcera a fondo necrotico con estensione centrifuga progressiva. Tale ulcera viene medicata con garze all'acido ialuronico ma senza una apprezzabile riduzione della estensione e della profondità. Al contrario, si apprezza una sintomatologia dolorosa che diventa ingravescente al punto da impedire il regolare sonno notturno. Nell'anamnesi patologica remota emerge una storia di malattia diabetica da circa venti anni, in mediocre controllo farmacologico, e una ipertensione arteriosa moderata ben controllata dalla terapia. In anamnesi familiare, il padre risultava affetto da diabete mellito e la madre ipertesa. non risultavano allergie e/o intolleranze farmacologiche.

Al momento della visita angiologica, la paziente seguiva terapia con metformina 500 mg x 3, ramipril 5 mg, paracetamolo 1g x 3.

L'ecocolordoppler degli arti inferiori, eseguito in occasione della prima valutazione angiologica, non rivela lesioni stenose emodinamicamente significative a carico del versante macrovascolare arterioso né alterazioni parietali in senso ectasiale ma evidenzia soltanto la presenza di placche ateromasiche. Nel versante venoso non vi è presente nulla di rilevante. Non sono presenti segni clinico-strumentali riferibili ad alterato scarico venoso e/o linfatico.

Nei mesi successivi, si osserva una progressiva estensione della lesione ulcerativa con aumento del dolore fino a diventare intollerabile. La stessa si presenta con caratteri così sintetizzabili: estensione serpigginosa, bordi piani e cianotici, fondo necrotico, cute perilesionale moderatamente erimatoso.

Il laboratorio evidenzia i seguenti risultati degli esami ematochimici: Hb glicata 8,3 mmol/mol; colesterolo

LDL 183 mg/dL; trigliceridi 171 mg/dL; Hb 12,5g/dL; PLT 257000 unità per μ l; GB 12500 unità per μ l; N.80%; VES 42; PCR 27(<5).

All'esame obiettivo: polsi presenti, non soffi vascolari, modesto edema della gamba, assenza di varici e di manifestazioni cutanee di dermoipodermite flebostatica. Non si rilevano gradienti termici cutanei trasversali e/o longitudinali agli arti. ROT agli arti inferiori non evocabili, ipoestesia severa al test del monofilamento. Si presenta del tutto normale l'indice di pressione residua alla caviglia (ABI = 1,2 dx; 1,2 sx).

All'esame clinico, si rileva azione cardiaca ritmica, FC 78/min, organi ipocondriaci nei limiti, addome non dolente alla palpazione.

Torace: FVT e SCP normali, non rumori aggiunti all'asculto. PAO 135/80 (dx e sin).

ABI = 1,2 dx; 1,2 sin.

Si pone diagnosi di angiodermite necrotica e si pone indicazione a una toilette chirurgica seguita da innesto di sostituto dermico in tempi brevi. Si esegue curettage dell'ulcera seguito da tampone batteriologico profondo e medicazioni con idrofibra con argento. Per il dolore, viene iniziata terapia con tramadolo 50 mg x 3 e gabapentin 300 mg x 2. L'esame colturale rivela la presenza di stafilococco aureo meticillino- sensibile per cui viene iniziata terapia orale con amoxicillina/acido clavulanico 1g x 3 per 10 giorni. L'ulcera guarisce nell'arco di tre mesi. Poiché l'angiodermite necrotica è considerata da molti autori un fattore di rischio di eventi cardiovascolari, la paziente fin dalla presa in carico è stata sottoposta a terapia con ASA 100mg/die e rosuvastatina 10 mg/die e agli accertamenti clinico-strumentali per la valutazione del rischio cardiovascolare globale.



SkinChannel.it

**ISCRIVITI
ALLA
NEWSLETTER**

**INQUADRA IL QR CODE
E REGISTRATI A
SKINCHANNEL.IT**

Bibliografia

1. Schnier BR, Sheps SG, Juergens JL Am J Cardiol, 1996.
2. Martorell F. Las ulceros supramaleolares por arteriolitis de las grandes hipertensas. Acta Instituta Plicilino , 1:6-9, 1945.
3. Hines EA Jr, Farber EM. Ulcer of the leg due to arteriosclerosis and ischemia, occurring in the presence of hypertensive disease (hypertensive-ischemic ulcers). Proc Staff Meet Mayo Clin. 1946 Sep 4;21(18):337-46.
4. Valls-Serra J. Sobre el tratamiento de la ulcera supramaleolar de las grades hipertensas. Acta del Instituto Policlinico de Barcelona, 3,86, 1946.
5. Palou Monzo J. La simpatectomía lumbar como tratamiento de la úlcera isquémica hipertensiva de la pierna (síndrome de Martorell) [Lumbar sympathectomy as treatment of hypertensive ischemic ulcer of the foot (Martorell's syndrome)]. Med Esp. 1955 Oct;34(199):293-6. Spanish.
6. Martorell A. [Extensive hypertensive ulcer. Treatment by lumbar sympathectomy and skin graft. (Presentation of 2 cases)]. Angiologia. 1962.
7. Benedetti Valentini S. L'ulcera delle gambe da ipertensione. Sindrome di Martorell. Ospedali d'Italia, Chirurghi II, 726, 1964.
8. Seghezzi R, Borri P, Petroni G, Bordonaro R. A proposito dell'Ulcer di Martorell. Min Chir 23, 12, 1968.
9. Alonso T. Diastolic arterial hypertension and ulcer of the leg: Martorell's syndrome. Lancet. 22;266(6821):1059, 1954.
10. Schimtz R. Clinical aspects of hypertension ulcers. Dermatol Wochenschr.;131(11):271-7. 1955.
11. Guarnera G. Papi M. L'ulcera cutanea degli arti inferiori. Ed. Monti, 2^ Ed. 2000, 303-5.
12. Lucchi M. Bilancini S. Aiello A. L'Angiodermite Necrotica. Revisione della Letteratura e dati personali. Minerva Angiol. 15:157-63;1990.

SOCIETÀ ITALIANA DI MICROCIRCOLAZIONE (SIM)



Presidente: Salvino Bilancini

Soci fondatori

Claudio Allegra

Luciana Bagnato

Salvino Bilancini

Piero Bonadeo

Antonio De Marco

Giacomo Failla

Giorgio Guarnera

Giuseppe Leonardo

Biancamaria Ligas

Massimo Lucchi

Pierluigi E. Mollo

Pio Maurizio Nicosia

Federica Pomella

Giusto Trevisan

Sandro Tucci

Consiglio direttivo 2023-2025

Alessandro Aiello

Luciana Bagnato

Salvino Bilancini

Piero Giuseppe Bonadeo

Giorgio Guarnera

Biancamaria Ligas

Pierluigi Edgard Mollo

Lorenzo Pascasio

Sandro Antonio Tucci

Revisori dei Conti 2023-2025

Antonio De Marco

Federica Pomella

Franco Ribero

Probi Viri 2023-2025

Massimo Lucchi

Francesco Paolo Palumbo

Giusto Trevisan