



Jerzy Ołasiński

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Scleromyxedema

Scleromyxedema

STRESZCZENIE

Liszaj śluzowaty twardzinowy jest rzadką, postępującą mucynozą skórą, o potencjalnie śmiertelnych konsekwencjach. Rozpoznanie choroby wymaga stwierdzenia 4 cech: grudkowa liszajowata wysypka skórna o typowej lokalizacji; biopsja skóry wykazująca cechy liszaja śluzowatego twardzinowego, w tym gromadzenie mucyny w skórze, proliferację wrzecionowatych fibroblastów i wzmożoną syntezę kolagenu; obecność monoklonalnej gammatii we krwi obwodowej oraz brak dysfunkcji tarczycy.

W pracy zaprezentowano przypadek 40-letniego pacjenta z rozpoznaniem liszaja śluzowatego twardzinowego potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, z towarzyszącą gammatią monoklonalną typu IgG z obecnością łańcuchów lekkich λ . W opisywanym przypadku wystąpiły trudności terapeutyczne typowe dla pacjentów z liszajem śluzowatym twardzinowym. Niniejsze opracowanie ma zwrócić uwagę na celowość zastosowania immunoglobulin na podstawie przebiegu klinicznego choroby u opisywanego pacjenta.

U pacjenta przez kilka lat stosowano różne typowe

schematy lekowe, jednak kolejne terapie nie przynosiły zadowalających efektów — utrzymywały się lub po przejściowym okresie poprawy nawracały intensywne zmiany skórne. Po rozpoczęciu leczenia immunoglobulinami zaobserwowano zdecydowaną poprawę kliniczną. Przerwanie terapii doprowadziło do nawrotu objawów, wobec czego powrócono do leczenia.

Opis autora niniejszej pracy oraz dane literaturowe wskazują na wysoką efektywność leczenia immunoglobulinami. Wobec braku innej równie skutecznej metody leczenia stosowanie immunoglobulin powinno się stać standardem postępowania w leczeniu liszaja śluzowatego twardzinowego — ciężkiej, potencjalnie śmiertelnej choroby ogólnoustrojowej. Dostępne dowody naukowe potwierdzają również, że powyższa terapia jest skuteczna przy nawrocie choroby, której remisję uzyskano dzięki zastosowaniu terapii dożylnymi preparatami immunoglobuliny.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 2: 84–89

Słowa kluczowe: zespół Arndta-Gottrona; liszaj śluzowaty twardzinowy; mucynozы skórne; leczenie; dożylne immunoglobuliny

WSTĘP

Liszaj śluzowaty twardzinowy (*scleromyxedema*) jest rzadką, postępującą mucynozą skórą, o potencjalnie śmiertelnych konsekwencjach. Zmiany skórne występujące w tej jednostce chorobowej opisali w 1906 roku Dubreuilh i Reitman [1]. W 1953 roku Montgomery i Underwood sklasyfikowali liszaj śluzowaty w zależności od postaci klinicznej. Nazwę *scleromyxedema* wprowadzili w 1954 roku Gottron i Arndt w odniesieniu do odmiany mucynozы grudkowej z uogólnioną rozsianą wysypką liszajowatą ze stwardnieniem skóry, bez zaburzeń

tarczycowych [1]. Aktualnie obowiązujące kryteria rozpoznania zdefiniowali Rongioletti i wsp. w 2001 roku [2]. Na podstawie czynników anatomiczno-klinicznych wprowadzili też podział na:

- uogólniony liszaj śluzowaty twardzinowy (*scleromyxedema*);
- zlokalizowany liszaj śluzowaty twardzinowy;
- formy atypowe.

Zgodnie z wytycznymi rozpoznanie liszaja śluzowatego twardzinowego wymaga stwierdzenia 4 następujących cech [2]:

- grudkowa liszajowata wysypka skórna o typowej lokalizacji;

Adres do korespondencji:

lek. Jerzy Ołasiński
Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
e-mail: olasinski@onet.eu

- biopsja skóry wykazuje cechy liszaja śluzowatego twardzinowego, w tym gromadzenie mucyny w skórze, proliferację wrzecionowatych fibroblastów i wzmożoną syntezę kolagenu;
- obecność monoklonalnej gammapatii we krwi obwodowej;
- brak dysfunkcji tarczycy.

Przypadki atypowe uwzględniają obecność zmian skórnych bez paraproteinemii [3, 4]. Może występować eozynofilia [5].

OBRAZ KLINICZNY

Schorzenie to dotyka zazwyczaj osób w średnim wieku, między 30. a 50. rokiem życia, w równej mierze kobiet, jak i mężczyzn [6, 7].

Chorobę charakteryzuje nasilona proliferacja fibroblastów i odkładanie mucyny w skórze i innych tkankach [8]. Prowadzi to do uogólnionego pogrubienia i stwardnienia skóry ze zlewającymi się skupiskami małych liszajowatych niezapaalnych grudek wielkości 2–3 mm. Grudki liszajowate mają tendencje do gęstego grupowania się, szczególnie na karku i czole. Skóra w tych okolicach, a także na tułowiu staje się grubsza, przyrównuje się ją do wyglądu skóry słonina. W badaniu przedmiotowym bardzo trudno ją chwycić, udaje się jedynie utworzyć duże fałdy o szerokiej powierzchni. Równocześnie w obrębie palców rąk i stóp dochodzi do stwardnienia i przykurczu. Skóra twarzy może być pogrubiała, o upośledzonej mimice, podobnie jak w twardzinie układowej. W tej fazie świąd jest częstszy. Możliwe jest również zajęcie owłosionej skóry głowy [5]. W niektórych przypadkach stwierdza się obecność skóry wiotkiej (*cutis laxa-like*, objaw *sharpei*) [6]. Skóra jest mało elastyczna i zwiesza się w postaci luźnych fałdów. Poza typowym dla *scleromyxedema* zwiększeniem ilości mucyny stwierdza się również w skórze zmniejszenie liczby i rozfragmentowanie włókien elastyny [6].

W 80–100% przypadków obserwuje się paraproteinemię, najczęściej monoklonalną IgG z łańcuchami lekkimi λ [3, 6, 8]. Rzadziej obecne są IgG- κ , IgM- λ , IgA- λ lub - κ lub kilka białek monoklonalnych. Złogi zmienionych immunoglobulin mogą prowadzić do syntezy zarówno kolagenu, jak i glikozaminoglikanów [9]. Paraproteinemia pojawia się najczęściej na początku choroby. U pacjentów, u których nie rejestruje się tego zjawiska, zalecana jest uważna obserwacja w tym kierunku w kolejnych latach [5].

Pozaskórna manifestacja jest częsta i dotyczy nawet 60–90% pacjentów. Koreluje z cięższym przebiegiem oraz zwiększoną

śmiertelnością [10]. Pojawienie się objawów układowych zazwyczaj poprzedzone jest wystąpieniem zmian dermatologicznych [11]. Najczęściej obecne są objawy gastroenterologiczne, w tym dysfagia w 46%, zajęcie płuc powodujące duszność wysiłkową (27%) oraz miopatia proksymalnych części kończyn (10–50%) [4]. Chorobie mogą towarzyszyć również przykurcze, osłabienie siły mięśniowej, objawy neurologiczne (10–15%, w tym encefalopatia, neuropatia obwodowa, śpiączka, *dermatoneuro syndrome*), reumatologiczne (ból stawów, łuszczyca, migrujące bóle stawów, seronegatywne zapalenie wielostawowe, zespół cieśni nadgarstka), w rzadkich przypadkach nadciśnienie płucne, nefrologiczne (niewydolność nerek), kardiologiczne (zawał serca, nadciśnienie tętnicze, miażdżycy), okulistyczne u 24% chorych (złogi rogówki, ścięczenie skóry powiek, obrzęk powiek, niedomykalność szpary powiekowej, ektropia, rzadko guzki mucynowe) [3, 12–14]. Często pojawiają się sklerodaktylia i mikrostomia [8]. U około 10% pacjentów ujawnia się w przyszłości szpiczak mnogi [15]. Szczególnie poważne i śmiertelne w skutkach jest zajęcie układu sercowo-naczyniowego i ośrodkowego układu nerwowego [4].

ETIOLOGIA

Etiologia choroby pozostaje niejasna. Niektórzy autorzy sugerują, że paraproteiny obecne u pacjentów mogą być autoimmunologicznymi przeciwciałami, które inicjują lub przyczyniają się do rozwoju choroby [8]. Oponenti tej hipotezy wskazują, że skórne objawy kliniczne mogą pojawiać się już przed wystąpieniem paraproteinemii, a także że paraproteinemia może utrzymywać się pomimo skutecznego leczenia [4, 16] oraz że brak jest ewidentnego związku pomiędzy poziomem osoczym paraprotein a progresją choroby [8, 17]. Kulczycki i wsp. [8] uważają, że kwaśna mucyna może stanowić pierwotną nieprawidłowość, a paraproteiny są odpowiedzią klonu limfocytów B na gromadzenie mucyny w skórze.

OPIS PRZYPADKU

Początkowy obraz kliniczny 40-letniego pacjenta, z ustalonym od 4 lat rozpoznaniem liszaja śluzowatego twardzinowego potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, z towarzyszącą gammapatią monoklonalną typu IgG z obecnością łańcuchów lekkich λ , opisano w czasopiśmie „Postępy Dermatologii i Alergologii” [18]. Celem niniejszego opracowania

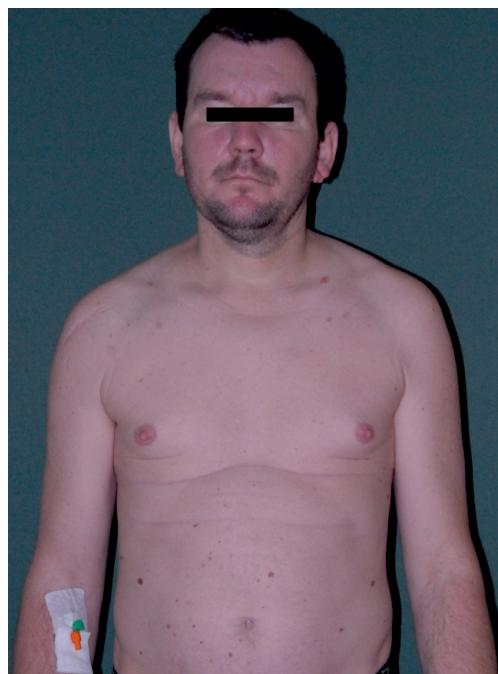
jest zwrócenie uwagi na celowość zastosowania immunoglobulin na podstawie przebiegu klinicznego choroby u opisywanego pacjenta.

W początkowym etapie choroby pacjent zgłaszał nasilony świąd w obrębie stóp, podudzi, dolegliwości bólowe stawów łokciowych, nadgarstkowych oraz sklerodaktylię. Ponadto zaobserwowano rumień oraz drobne grudki zlokalizowane w okolicy twarzy. Liszajowate grudki obecne były głównie na obu ramionach. Pogrubienie skóry twarzy, szczególnie w obrębie ust, powodowało upośledzenie mimiki. Na podstawie wnikliwego procesu diagnostycznego wykluczono systemowe powikłania choroby.

Pacjenta leczono od 2011 roku różnymi kolejnymi schematami lekowymi, zgodnymi z opisami literaturowymi. Stosowano początkowo acytretynę oraz doustnie glikokortykosteroidy (metylprednizolon), cyklofosfamid, a następnie plazmaferezy (19 zabiegów). Kolejne terapie nie przynosiły jednak zadowalających efektów — utrzymywały się lub po przejściowym okresie poprawy nawracały intensywne zmiany skórne.

W marcu 2012 roku podano pierwszy cykl leczenia immunoglobulinami w dawce 21 g/dobę *i.v.* przez 5 kolejnych dni. Leczenie kontynuowano, z kilkoma przerwami związanymi z oczekiwaniem na zgodę na finansowanie przez Narodowy Fundusz Zdrowia, w cyklach comiesięcznych do lipca 2014 roku (22 cykle leczenia dożylnymi immunoglobulinami). Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjenta. Zaobserwowano zdecydowaną poprawę stanu dermatologicznego/skóry w trakcie leczenia dożylnymi immunoglobulinami, szczególnie w porównaniu z efektami stosowanych poprzednio schematów leczniczych.

Ze względu na bardzo dobry stan ogólny pacjenta oraz brak możliwości dalszej refundacji leczenia immunoglobulinami w lipcu 2014 roku zakończono leczenie. Jednak już po kilku miesiącach odnotowano nawrót choroby. Wobec tego w czerwcu 2015 roku ponownie włączono terapię plazmaferezami: pierwszy kurs — 5 zabiegów oraz drugi kurs — 5 zabiegów w sierpniu, odstawiono leczenie acytretyną i włączono terapię cyklosporyną A w dawce 300 mg (tj. 3,8 mg/kg mc./d.). Po uzyskaniu zgody na finansowanie immunoglobuliny zostały przywrócone do terapii w listopadzie 2015 roku w dawce 30 g/dobę przez 4 dni i 24 g/dobę przez jeden dzień. Jednocześnie pacjent otrzymuje cyklosporynę A w dawce 300 mg, to jest 2,5 mg/kg masy ciała/dobę oraz metyloprednizolon w dawce 4 mg/dzień.



Rycina 1. Aktualny obraz kliniczny pacjenta w trakcie 25 cyklu leczenia dożylnymi immunoglobulinami. Widoczne ustąpienie stwardnienia w okolicy twarzy, małżowin usznych, szyi, ramion

Aktualny stan z listopada 2015 roku przedstawiono na rycinach 1–4.

DYSKUSJA

Opisywany przypadek prezentuje trudności terapeutyczne typowe dla pacjentów z liszajem śluzowatym twardzinowym. Niewyjaśniona dotąd patofizjologia utrudnia ustalenie zdefiniowanego celowanego leczenia, które jest trudne i niejednokrotnie wymaga modyfikacji. Dotychczas stosowano wiele metod terapeutycznych, w tym glikokortykosteroidy [1], fotochemioterapię PUVA (*Psoralen Ultra-Violet A*) [17, 19], plamaferezę [20, 21], interferon [22], talidomid [3, 23], autologiczny przeszczep szpiku [24, 25], bortezomib [26], melfalan [4, 5, 10, 23], lenalidomid [4] oraz immunoglobuliny [3, 4, 8, 16, 27, 28]. Stosuje się monoterapię lub leczenie skojarzone.

Ocena i porównywanie skuteczności leczenia nie jest łatwe z uwagi na różnice w opisywanych schematach terapeutycznych, zróżnicowanych czasach trwania terapii i czasie obserwacji pacjentów. Każdy z proponowanych leków ma ponadto istotne działania niepożądane, niosąc za sobą na przykład ryzyko nowotworów krwi w przypadku melfalanu [27] czy powikłań zakrzepowo-zatorowych i neuropatii czuciowej po stosowaniu talidomidu [3].

W porównaniu z wymienionymi lekami dożylnie wlewy immunoglobulin wykazały do-



Rycina 2. Pogrubienie skóry z towarzyszącym tworzeniem fałdów o szorstkiej powierzchni w obrębie tułowia



Rycina 3. Stwardnienie skóry rąk oraz przykurcz w obrębie palców rąk



Rycina 4. Przebarwienie skóry oraz charakterystyczne fałdy okolicy kolan

bre efekty i bezpieczeństwo stosowania [3, 4, 8, 16, 27, 28]. Kulczycki i wsp. [8] na podstawie opisu 3 chorych sugerują, że podanie wyso-

kodawkowej immunoglobuliny jest przydatne w leczeniu pozaskórnych komplikacji. Okazały się skuteczne nawet w chorobie z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego [4, 27, 28]. Patomechanizm działania immunoglobulin w liszaju śluzowatym twardzinowym jest nie do końca ustalony.

U opisywanego w niniejszej pracy pacjenta kolejne schematy nie przynosiły oczekiwanego efektu. Włączenie immunoglobulin dało zdecydowaną poprawę stanu pacjenta. Efekt jest jednak zazwyczaj czasowy i leczenie wymaga powtarzania dawek. Problemem w tej sytuacji są koszty terapii oraz konieczność długotrwałych i powtarzanych infuzji. Brak możliwości finansowania leczenia immunoglobulinami u opisywanego chorego spowodował konieczność czasowego przerwania terapii. Efektem był szybki nawrót objawów skórnych.

Podobnie w literaturze opisuje się konieczność długotrwałej i wysokodawkowej terapii. Shams i wsp. [24] podkreślili niewielką skuteczność małej dawki immunoglobulin i zdecydowaną poprawę po zastosowaniu wysokich dawek leku. Z kolei Dolenc-Voljč i wsp. [3] przedstawili 42-letniego pacjenta skutecznie leczonego immunoglobulinami po nieefektywnej terapii steroidami i talidomidem. Zastosowano 5 cykli immunoglobuliny w skojarzeniu z talidomidem, co skutkowało pełną remisją przez kolejne 2 lata obserwacji. Opis ten jest szczególnie cenny w kontekście nie tylko skuteczności terapii, ale i celowości jej włączenia na wczesnym etapie choroby. Podkreślono, jak wartościowe okazało się skojarzenie talidomidu z immunoglobulinami.

WNIOSKI

Niniejszy opis oraz dane literaturowe wskazują na wysoką efektywność leczenia immunoglobulinami. Zdaniem autorów, wobec braku innej, równie skutecznej metody leczenia stosowanie immunoglobulin powinno się stać standardem postępowania w leczeniu liszaja śluzowatego twardziny — ciężkiej, potencjalnie śmiertelnej choroby ogólnoustrojowej. Dostępne dowody naukowe potwierdzają również, że powyższa terapia jest skuteczna przy nawrocie choroby, której remisję uzyskano dzięki zastosowaniu terapii dożylnymi preparatami immunoglobuliny.

ABSTRACT

Scleromyxedema is a rare progressive cutaneous mucinosis with potentially fatal adverse effects. The diagnosis of scleromyxedema should fulfill four criteria: generalized papular and sclerodermoid eruption, skin biopsy showing features of lichen sclerosus with an abnormal amount of mucin accumulates in the skin, fibroblast proliferation and collagen deposition, monoclonal gammopathy and the absence of thyroid disease.

This study presents the case of a 40-year-old patient diagnosed with histologically confirmed scleromyxedema, associated with IgG monoclonal gammopathy with λ light-chains. The described case shows therapeutic difficulties typical for patients with lichen sclerosus. The study aims to draw attention to purposeful use of immunoglobulins based on disease progression. The patient was treated with various

regiment, however, subsequent therapies did not yield satisfactory results — the lesions reappeared after a period of remission. After starting the immunoglobulin therapy clinical improvement was observed. Discontinuation of therapy resulted in high symptom recurrence, therefore the decision to repeat treatment was required.

Present description and literature review indicate a high efficiency of immunoglobulin treatment. While there is no equally effective treatment, the use of immunoglobulins should become the standard for the scleromyxedema therapy. Available scientific evidence shows that this treatment is effective in disease recurrence, if remission was achieved by using intravenous immunoglobulin therapy.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 2: 84–89

Key words: Arndt-Gottron syndrome; scleromyxedema; cutaneous mucinosis; treatment; intravenous immunoglobulin

Piśmiennictwo

1. Trindade Neto P.B., Sales A.O., Silva A.C.O., Nunes J.C.S. Scleromyxedema: a case treated with oral prednisone. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2006; 81: 55–58.
2. Rongioletti F., Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44: 273–281.
3. Dolenc-Voljč M., Jurčić V., Hočevar A., Tomšič M. Scleromyxedema with subcutaneous nodules: successful treatment with thalidomide and intravenous immunoglobulin. *Case Rep. Dermatol.* 2013; 5: 309–315.
4. Hummers L.K. Scleromyxedema. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26: 658–662.
5. Thomas E., George A., Deodhar D., John M. Scleromyxedema: An Atypical Case. *Indian J. Dermatol.* 2015; 60: 323.
6. Gonzalez Santiago T.M., Lehman J.S., Buonaccorsi J.N., Kalaaji A.N., Wieland C.N., Lovejoy M. Frequency of Cutis Laxa-Like Clinical Features and Elastolysis in Scleromyxedema: A Retrospective Clinicopathologic Study of 19 Patients With Scleromyxedema. *J. Cutan. Pathol.* 2016; 43: 246–251.
7. Serdar Z.A., Altunay I.K., Yasar S.P., Erfan G.T., Gunes P. Generalized papular and sclerodermoid eruption: scleromyxedema. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2010; 76: 592.
8. Kulczycki A., Nelson M., Eisen A., Heffernan M. Scleromyxedema: treatment of cutaneous and systemic manifestations with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 1276–1281.
9. Heymann W.R. Scleromyxedema. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57: 890–891.

10. Dinneen A.M., Dicken C.H. Scleromyxedema. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 33: 37–43.
11. Bogner R.R., Wetter D.A., Dingli D. Scleromyxedema. *Intern. Med.* 2014; 53: 2561–2562.
12. Pomann J.J., Rudner E.J. Scleromyxedema revisited. *Int. J. Dermatol.* 2003; 42: 31–35.
13. Hisler B.M., Sovaj L.B., Hashimoto K. Improvement of scleromyxedema associated with isotretinoin therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 24: 854–857.
14. Laimer M., Namberger K., Massone C. i wsp. Vincristine, idarubicin, dexamethasone and thalidomide in scleromyxedema. *Acta Dermatol. Venereol.* 2009; 89: 631–635.
15. Ruiz M., Valdés P., Tomecki K. Selected skin diseases with systemic involvement. *Skin Therapy Lett.* 2013; 18: 1–4.
16. Caudill L., Howell E. Scleromyxedema: a case clinically and histologically responsive to intravenous immunoglobulin. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2014; 7: 45–47.
17. Farr P.M., Ive F.A. PUVA treatment of scleromyxoedema. *Br. J. Dermatol.* 1984; 110: 347–350.
18. Koronowska S.K., Osmola-Mańkowska A., Jakubowicz O., Zaba R. Scleromyxedema: a rare disorder and its treatment difficulties. *Postępy Dermatol. Alergol.* 2013; 30: 122–126.
19. Schirren C.G., Betke M., Eckert F., Przybilla B. Arndt-Gottron scleromyxedema. Case report and review of therapeutic possibilities. *Hautarzt.* 1992; 43: 152–157.
20. Westheim A.I., Lookingbill D.P. Plasmapheresis in a patient with scleromyxedema. *Arch. Dermatol.* 1987; 123: 786–789.
21. Keong C.H., Asaka Y., Fukuro S. i wsp. Successful treatment of scleromyxedema with plasmapheresis and immunosuppression. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 22: 842–844.
22. Tschen J.A., Chang J.R. Scleromyxedema: treatment with interferon alfa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 40: 303–307.
23. Salas-Alanis J.C., Martinez-Jaramillo B., Gomez-Flores M., Ocampo-Candiani J. Scleromyxedema, a therapeutic dilemma. *Indian J. Dermatol.* 2015; 60: 215.
24. Shams S.R., Goldstein D.A., Kaufman J.L., MacKelfresh J., Flowers C.R., Langston A.A. Dermato-neuro syndrome in a patient treated with autologous stem cell transplant for scleromyxedema. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014; 14: e213–e215.
25. Shayegi N., Alakel N., Middeke J.M., Schetelig J., Mantovani-Löffler L., Bornhäuser M. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of refractory scleromyxedema. *Transl. Res.* 2015; 165: 321–324.
26. Migkou M., Gkotzamanidou M., Terpos E. i wsp. Response to bortezomib of a patient with scleromyxedema refractory to other therapies. *Leuk. Res.* 2011; 35: 209–211.
27. Bhojru B., Mughal A.A., Paulus J., Salamat A., Howarth S. Does dermatoneuro syndrome have a viral aetiology? *Clin. Exp. Dermatol.* 2016; 41: 53–56.
28. Karaman B., Guler A., Ertam I., Celebisoy N. Dermato-neuro syndrome associated with scleromyxedema. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2015; 81: 519–521.