

Skleromyxedém asociovaný s MGUS s podozrením progresie do mnohopočetného myelómu

Scleromyxedema Associated with MGUS with the Suspicion of Progression into Multiple Myeloma

Rajcigelová, T.¹, Pěč, J.¹, Adamicová, K.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Skleromyxedém je zriedkavá dermatóza, s rizikom vývoja systémového postihnutia, s nejasným priebehom a prognózou. Efekt liečby vo väčšine prípadov nie je trvalý. Dochádza k častým recidívam, ktoré predstavujú terapeutický problém. Autori prezentujú kazuistický prípad skleromyxedému a zameriavajú sa na terapeutické postupy.

Kľúčové slová: skleromyxedém, monoklonálna gamapatia, terapia

Abstract

Scleromyxedema is a rare chronic dermatosis with a risk of systemic involvement with an unpredictable course and prognosis. The effects of the treatment in most cases are not permanent. Frequent relapse occurrence presents a therapeutic challenge. The authors present a case report of scleromyxedema and focus on therapeutic options.

Keywords: scleromyxedema, monoclonal gammopathy, therapy

Úvod

Lichen myxedematosus (LM) a skleromyxedém sú základnými klinickými jednotkami fibromucinóz, ktoré patria do širokej skupiny ochorení fibroblastov (Tabuľka č. 1). Táto skupina je charakterizovaná dermálnou fibropláziou a nadmernou produkciou mucínu, ktoré spôsobujú tuhnutie kože [1].

Rongietti a Rebora rozdelili LM do troch základných skupín na základe klinických znakov a prítomnosti monoklonálnej gamapatie na generalizovanú papulárnu a sklerodermoidnú formu (scleromyxedema); lokalizovaný LM a atypické formy (2001). Skleromyxedém - generalizovanú formu LM, definovali na základe klinických prejavov, kde dominujú generalizované papulárne a sklerodermoidné eflorescencie a histologického obrazu s charakteristickými depozitmi mucínu, proliferácie fibroblastov a fibrózou. Prítomnosť monoklonálnej gamapatie a chýbanie tyreopatie uzatvárajú kritériá potrebné pre stanovenie diagnózy skleromyxedému [2].

Podľa niektorých autorov hypergamaglobulinémia zohráva kardinálnu úlohu v etiopatogenéze LM. Táto teória je založená na predpoklade, že paraproteíny reagujú ako autoprotilátky, ktoré stimulujú fibroblasty k proliferácii a nadmernej produkcii mucínu. Teória je podporovaná častým spoluvýskytom monoklonálnej gamapatie. Keďže hypergamaglobulinémia môže byť prítomná aj pri HCV alebo HIV infekcii, niektorí autori sa domnievajú, že práve tieto

infekcie sa taktiež môžu podieľať na patogenéze LM práve prostredníctvom hypergamaglobulinémie [3, 4]. Na druhej strane, hladiny paraproteínu nekorelujú so závažnosťou ochorenia, jeho progresiou či remisiou [5].

Okrem monoklonálnej gamapatie sa percentuálne v menšom množstve môžu vyskytnúť extrakutánne prejavy na úrovni viscerálneho postihnutia, ako je postihnutie gastrointestinálneho traktu (ezofageálna aperistaltika), muskuloskeletárneho systému (artritída alebo myozitída), kardiovaskulárneho systému (ischemická choroba srdca, kardiomyopatia), pľúcneho systému (obštrukčná alebo reštrikčná choroba pľúc), neurologické (periférna sensorická a motorická neuropatia) alebo oftalmologické symptómy (makulárny edém). Centrálny nervový systém môže byť tiež postihnutý a predstavuje závažnú klinickú jednotku s ohrozením života, prejavujúc sa ako dermato-neurologický syndróm (horúčka, zmätenosť, dyzartria, letargia, kŕče, kóma) [6, 7]. Aj napriek týmto systémovým komorbiditám je spojenie skleromyxedému a malignity skôr raritou. Názory na rozvoj malignity sa rozchádzajú, kým jedni autori tvrdia, že prvé kožné prejavy môžu predchádzať vzniku malignity aj niekoľko rokov [8], iní dávajú rozvoj malignity – predovšetkým lymfómom, do súvisu s prebiehajúcou liečbou melfalanom [9]. Za najčastejšie pridruženú malignitu sa považuje mnohopočetný myelóm, ktorého incidencia sa odhaduje na menej než 10 % prípadov, hoci mierna plazmocytoza v kostnej dreni nepatrí medzi raritné nálezy u pacientov so stanovenou diagnózou skleromyxedému [10].

Tabuľka č. 1 • Vybrané poruchy fibroblastov (tabuľka upravená podľa Goldsmith et al., 2012)

Nadmerná produkcia kolagénu fibroblastami - sklerotizujúce ochorenia	
Skleroderma	
Morfea	
Sklerodermoidný graft versus host disease	
Sklerodermoidná porfyria cutanea tarda	
Eozinofilná fascitída	
Sklerodermoidná reakcia na lieky (bleomycín, epoxidová živica, pentazocín)	
Lipodermatoskleróza (sklerotizujúca panikulitída)	
Kolagenóm	
Hyperplázia fibroblastov - fibrotizujúce ochorenia	
Fibromatóza (Dupuytrenova kontraktúra, Peyronieho choroba)	
Nadmerná produkcia mucínu a kolagénu fibroblastami – skleromucinózy	
Scleredema	
Hyperplázia fibroblastov a nadmerná produkcia mucínu fibroblastami – fibromucinózy	
Lichen myxedematosus a scleromyxedema	
Nefrogénna systémová fibróza/nefrogénna fibrotizujúca dermopatia	
Toxický olejový syndróm	
Eozinofilný myalgický syndróm	
Hyperplázia fibroblastov a nadmerná produkcia kolagénu fibroblastami – fibrosklerotizujúce ochorenia	
Juvenilná hyalínova fibromatóza	
Gingiválna fibromatóza	
Nadmerná produkcia mucínu fibroblastami – mucinózy	
Pretibiálny myxedém	
Generalizovaný myxedém	
Lokalizovaný myxedém	
Retikulárna erytematózna mucinóza a plakovitá mucinóza	
Ochorenia spojivového tkaniva	
Degosova choroba	

Kazuistika

70-ročný pacient (180 cm, 85 kg, BMI 26,5), fajčiar, bez závažnejšieho predchorobia bol vyšetrený na DVK UNM kvôli 5-ročnej anamnéze nesvrživých papuliek sfarbenia kože lichenoidného vzhľadu, symetricky usporiadaných na extenzorových častiach horných končatín, kolien a nad kolenami, s postupným vytvorením drobných ložísk v oblasti ušnic a glabely (Obr. 1, 2). V rámci diferenciálnej diagnostiky pri uvedenom klinickom obraze sme zvažovali aj amyloidózu, avšak celkovo v 4 odobratých vzorkách kože bola potvrdená diagnóza LM (Obr. 3, 4). Amyloid bol vo vyšetrovanom materiáli opakovane vylúčený. Vzhľadom na obe supponované diagnózy a možný spoluvýskyt s hematologickými malignitami, predovšetkým s mnohopočetným myelómom bol vyšetrený paraproteín s pozitívnym nálezom na gamma frakcii a bola zistená elevovaná hladina kappa voľných reťazcov, pomer Kappa/Lambda voľných reťazcov bol v norme. Hladina β_2 mikroglobulínu a laktátdehydrogenázy bola ľahko zvýšená. Bence-Jonesová bielkovina

v moči nebola vyšetrená pre nízke hladiny bielkovín v moči. V imunoglobulínoch bol zachytený len ľahký pokles IgA. Pri opakovanom vyšetrovaní sérového amyloidu A došlo k jeho znegativizovaniu.

Na RTG vyšetrení skeletu v priebehu 1 roka k osteolytickým prejasneniam v oblasti kalvy pribudli nové naznačené 3 okrsky prejasnenia v dolnej časti diafýzy femuru vľavo do veľkosti 8 mm. Na dodiagnostikovanie pacient podstúpil USG vyšetrenie periférnych lymfatických uzlín bez záchytu patologickej lymfadenopatie. Histologické vyšetrenie kostnej drene odhalilo obraz atypickej (susp. klonálnej) proliferácie plazmocytov, bez možnosti vylúčenia počínajúcej evolúcie zvažovaného plazmocytového myelómu (Obr. 5, 6). Po zhodnotení nálezov hematológom pacient zostal v jeho sledovaní so záverom MGUS – monoklonálna gamapatia nejasného významu, na podklade monoklonálnej protilátkovej odpovede na antigénový podnet pri základnom kožnom ochorení, bez prechodu do mnohopočetného myelómu. Na vylúčenie možného

systémového postihnutia bolo doplnené USG abdomenu s nálezom mnohopočetných cýst pečene, cýst obličiek bilaterálne a lipomatózy pankreasu. Funkčné vyšetrenie pľúc bolo bez obštrukčnej ako aj bez reštrikčnej ventilačnej poruchy, bez hyperinflácie pľúc. Difúzna kapacita pľúc pre CO jednoducho metódou bola v norme. Z očného hľadiska predný segment a fundus bilaterálne bol bez patologického nálezu. Subjektívne bol pacient bez ťažkostí s prehĺtaním. Z laboratórnych vyšetrení hormóny štítnej žľazy a anti TPO boli bez známok thyreopatie, v moči bola zachytená ľahká proteinúria. Proteíny akútnej fázy ako haptoglobín, α 1 antitrypsín, α 1 kyslý glykoproteín boli mierne elevované, úvodne aj sérový amyloid A. Hladina prozápalového IL-6

bola výrazne zvýšená. Parametre autoimunitného panelu boli opakovane v rámci referenčných hodnôt. Základný biochemický skrining - mineralogram, glukóza, močovina, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, albumín, celkový aj konjugovaný bilirubín, pečenevé enzýmy, reumatoidný faktor, antistreptolysin O a C reaktívny proteín boli v medziach normy. Diferenciál krvného obrazu bol bez výraznejších odchýliek. Kompletný prehľad patologických parametrov a ich dynamiky v čase je zhrnutý v tabuľke č. 2. Serologickým vyšetrením, ani špecifickou metódou PCR nebola zistená aktívna infekcia CMV ani EBV. Borélie, chlamýdie pneumoniae, mykoplazmy pneumoniae, yersínie, či hepatitídy A, B, C boli bez známok akútnej infekcie.

Tabuľka č. 2 • Prehľad patologických parametrov a ich dynamika v čase

Lab. parameter	05/2018	03/2019	Referenčné hodnoty (jednotky)
Paraproteín	7,8 ↑	8,5 ↑	(g/l)
Kappa voľné reťazce	25,89 ↑↑	18,18 ↑	(mg/l)
Imunoglobulín A	0,920 ↓	0,720 ↓↓	1,010 – 6,450 (g/l)
Haptoglobín	nevyšetrený	2,46 ↑	0,32 – 2,05 (g/l)
Alfa 1 antitrypsín	1,69	2,24 ↑	0,89 – 2,05 (g/l)
Alfa 1 kyslý glykoproteín	nevyšetrený	1,94 ↑	0,50 – 1,30 (g/l)
Sérový amyloid A	7,32 ↑	4,09	0 – 6,4 (mg/l)
Homocysteín	nevyšetrený	19,46 ↑	5,08 – 15,39 (μ mol/l)
LDH	5,90 ↑	4,86 ↑	1,83 – 4,12 (μ kat/l)



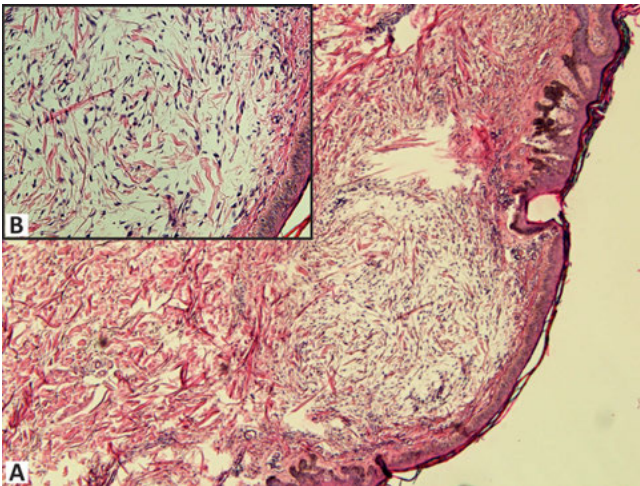
Obr. 1 • Početné tuhé, lesklé, ploché papulky sfarbenia kože na dorzách rúk



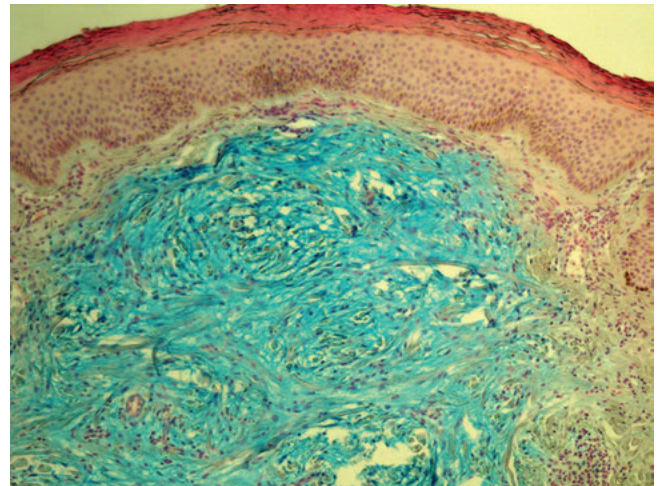
Obr. 2 • Husto usporiadané lichenoidné papulky na celej dorzálnej strane predlaktia

Diskusia

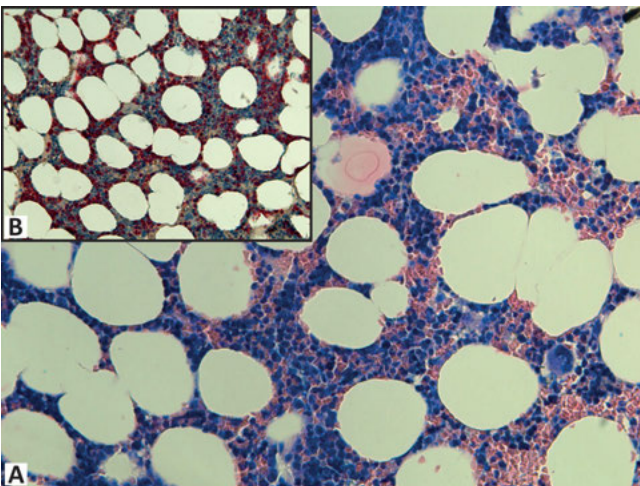
Skleromyxedém so svojimi komorbiditami predstavuje potenciálne fatálne ochorenie, pre ktoré doposiaľ nebol popísaný spoločný liečebný konsenzus, najmä pre nejasnosti v jeho etiopatogenéze a raritný výskyt, s ktorým súvisí nedostatok randomizovaných kontrolovaných štúdií. Na základe jednotlivých kazuistických prípadov a malých štúdií boli vypracované možnosti liečby, ktoré sa však nedajú štandardizovať [11].



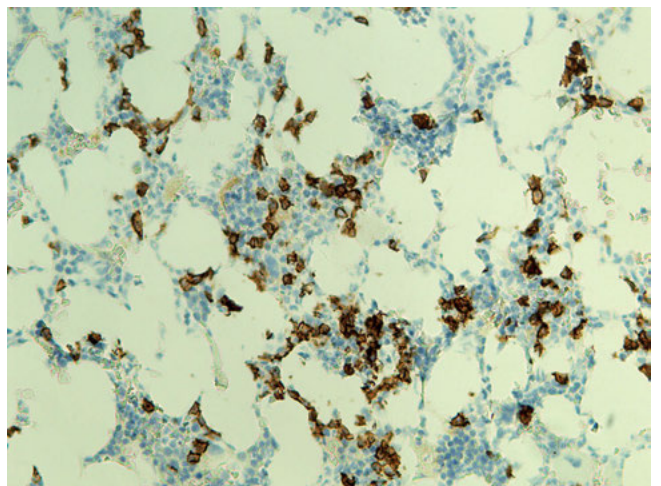
Obr. 3 • a) Prehľad, excízia kože s myxomatóznym uzlom v hornej derme (HE, 60x); b) Detaily riedko uložených vretenovitých, oválnych aj hviezdicových buniek v myxomatóznom pozadí lézie (HE, 240x)



Obr. 4 • Myxomatóznym uzol v hornej derme – farbenie alcianovou modrou, 120x



Obr. 5 • a) Kostná dreň (Giemsovo farbenie, 240x); b) Kostná dreň (CHAE+ bunky leukocytového radu, 240x)



Obr. 6 • Kostná dreň (CD 138+plazmocyty, atypické zrnovanie, 240x)

V liečbe mucinóz asociovaných s monoklonálnou gamapatiou sa môžu uplatniť vysoké dávky dexametazónu, cytostatiká – melfalan, talidomid, bordezomid, intravenózne imunoglobulíny (IVIg), fotoforéza či autológna transplantácia kmeňových buniek. Terapia melfalanom sa preferovala najmä v minulosti, ktorá viedla k čiastočnému klinickému zlepšeniu, avšak boli zaznamenané závažné komplikácie v zmysle rozvoja hematologických malignít a septických stavov [5, 12]. V súčasnosti sa toto liečivo neodporúča na liečbu skleromyxedému.

Recentné zdroje uvádzajú ako prvú líniu terapie podávanie IVIg v dávke 2 g/kg hmotnosti rozdelené do 4 až 5 po sebe nasledujúcich dávok [13, 14]. Štúdia z r. 2013 na 30 pacientoch potvrdila ich efektívnosť a bezpečnosť. Žiaľ, nebol preukázaný trvalý efekt liečby a pacienti vyžadovali udržiavaciu liečbu v 6 až 8 týždňových cykloch. Odporúčaná doba liečby je minimálne 6 mesiacov. Liečba IVIg by mala byť prvou voľbou najmä u pacientov s rýchlou progresiou kožných prejavov, dermatoneurologickými symptómami,

u pacientov s postihnutím viscerálnych orgánov, alebo ak zlyhala predchádzajúca liečba [5, 15].

V prípade nedosiahnutia požadovaného výsledku alebo nemožnosti podávania IVIg do úvahy pripadá druholíniová liečba cytostatikami – talidomid alebo lenalidomid a glukokortikoidmi samostatne alebo v kombinácii s IVIg, prípadne s chemoterapeutikami. Z kortikosteroidov sa uprednostňujú vysoké dávky dexametazónu. Avšak aj napriek kombinovanej liečbe s chemoterapeutikami bol zaznamenaný len parciálny efekt [11].

Aj napriek tomu, že systémová liečba glukokortikoidmi vedie k nejasnej klinickej odpovedi, ich použitím sa v ojedinelých prípadoch zaznamenalo zlepšenie monoklonálnej gamapatie. Naopak, liečba IVIg má klinicky preukázateľný lepší liečebný efekt, avšak nemá vplyv na monoklonálnu gamapatiu. Na základe týchto zistení, hladiny asociovej paraproteínémie nekorelujú s efektívnosťou liečby, a teda nie je vhodné posudzovať aktivitu ochorenia prostredníctvom hladín paraproteínémie [5,11,15].

V prípade refraktérnosti na dané liečivá sa môže dosiahnuť efekt metodikami zameranými na liečbu pridruženej dyskrázie plazmatických buniek, ako je napríklad autológna transplantácia kmeňových buniek, terapia melfalanom alebo bordezoniom s dexametazónom. Efektivita týchto liečiv na kutánne a extrakutánne prejavy skleromyxedému je sporná, navyše s častými relapsami. V prípade zahájenia

terapie týmito liečivami je potrebné zvážiť benefity a riziká vyplývajúce z nej [11, 16]. Všetky terapeutické možnosti a dávkovanie sú pre prehľadnosť uvedené v schéme č. 1.

K celkovému zlepšeniu lokálneho nálezu a zníženiu sociálnej stigmatizácie môžu prispieť aj kozmetické procedúry ako dermabrázia či laserová terapia s použitím CO₂ po úspešne zvládnutej liečbe [11].

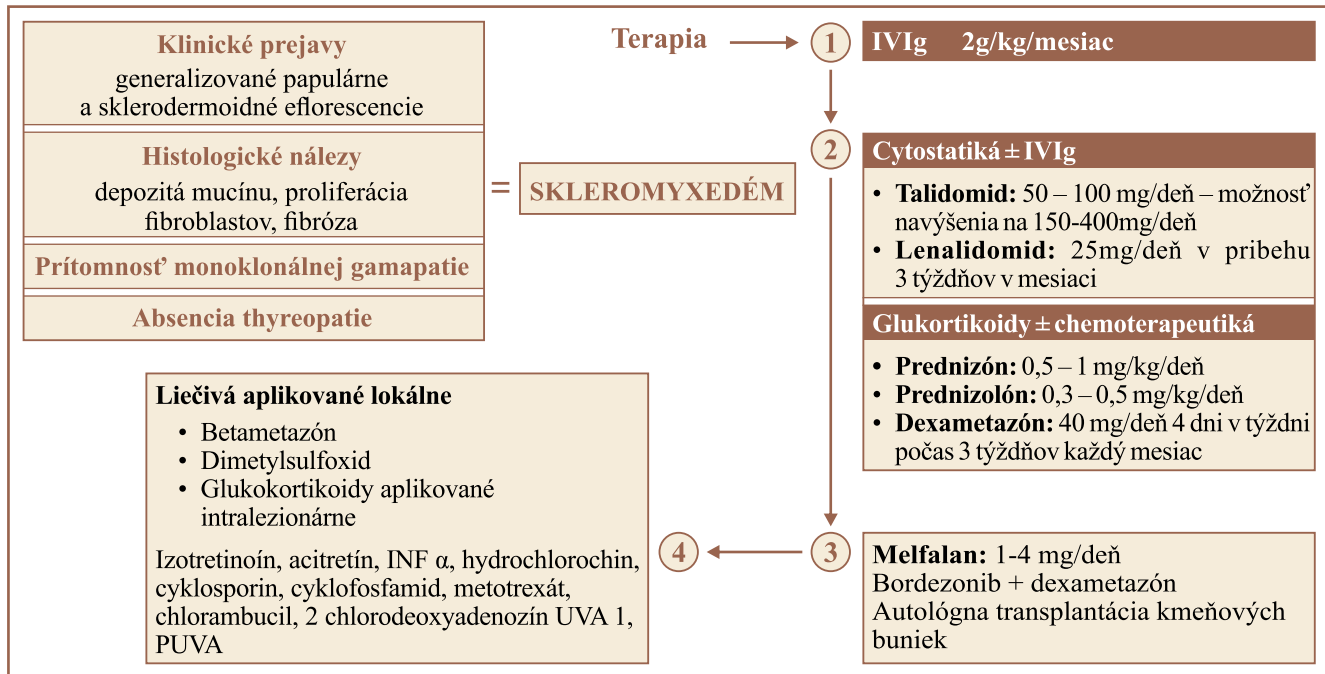


Schéma 1 • Kritéria a terapeutické postupy skleromyxedému (upravené podľa Guideline Subcommittee “Scleroderma-Morphea” of the European Dermatology Forum, 2019)

Prezentovaný kazuistický prípad spĺňa všetky 4 kritériá na stanovenie diagnózy skleromyxedému. Široká škála fyzikálnych, laboratórnych a zobrazovacích metód vylúčila postihnutie viscerálnych orgánov, avšak pri zistenej MGUS s atypickou proliferáciou plazmocytov v kostnej dreni je potrebný multidisciplinárny prístup a pravidelné sledovanie.

Záver

Skleromyxedém je chronická dermatóza asociovaná s monoklonálnou gamapatiou s nepredvídateľným priebehom. Riziko rozvoja systémových prejavov, robí zo skleromyxedému nielen závažný dermatologický problém, ale ochorenie s nejasnou prognózou a potrebou multidisciplinárneho sledovania.

Literatúra

1. Goldsmith et al. Fitzpatrick’s dermatology in general medicine. 8th edition, 2012, The McGraw- Hill Companies, USA, Volume 2, ISBN 978-0-07-166906-1.
2. Rongietti F. et Rebori A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. J Am Acad Dermatol. 2001;44:274-281.
3. Nagase H., Agematsu K., Kitano K. et al. Mechanism of hypergammaglobulinemia by HIV infection: circulation memory B-cell reduction with plasmacytosis. Clin Immunol. 2001;200(2):250-259.
4. Shibao K, Watanabe R, Saito A et al. Lichen myxedematosus associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: A case report and a review of Japanese patients. J Dermatol. 2019;46(1):e32-e33.
5. Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E, et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. J Am Acad Dermatol. 2013;69:66-72.
6. Nofal A, Amer H., Alakad R, et al. Lichen myxedematosus, diagnostic criteria, classification, and severity grading. Int. J. dermatol. 2017;56:284-290.

7. Fleming KE, Virmani D, Sutton E, et al. Scleromyxedema and the dermato-neurosyndrome: case report and review of the literature. *J CutanPathol*. 2012;39:508.
8. Oh S.J., Oh S.H, Jun J. et al. Paraneoplastic atypical scleromyxedema with advanced gastric cancer. *JAAD Case report*. 2017;3: 376-378.
9. De Simone C, Castriota M, Carbone A, et al. Cardiomyopathy in scleromyxedema: report of a fatal case. *Eur J Dermatol*. 2010;20:852.
10. Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR. Scleromyxedema. *ClinDermatol*. 2006;24:493-497.
11. Guideline Subcommittee "Scleroderma-Morphea" of the European Dermatology Forum. S1-Guideline on the Diagnosis and Treatment of Sclerosing Diseases of the Skin. Expiry date: 10/2019:38-53.
12. Dinneen AM, Dicken CH. Scleromyxedema. *J Am Acad. Dermatol*. 1995; 33:37-43.
13. Blum M, Wigley FM, Hummers LK. Scleromyxedema: a case series highlighting long-term outcomes of treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG). *Medicine (Baltimore)* 2008;87:10-20.
14. Gholam P, Hartmann M, Enk A. Arndt-Gottron scleromyxedema: successful therapy within travenous immunoglobulins. *Br J Dermatol*. 2007;157:1058-1060.
15. Adam Z, Szturz P, Krejčí M, et al. Monoclonal immunoglobulin (M-Ig) and skin diseases from the group of mucinoses-scleredema adutorum Buschke and scleromyxedema. Description of four cases and an over view of therapies. *VnitrLek*. 2015 Dec;61(12): 1072-1087.
16. Cañueto J, Labrador J, Román C, et al. The combination of bortezomib and dexameth as one is an efficient therapy for relapsed/refractory scleromyxedema: a rare disease with new clinical insights. *Eur J Haematol*. 2012; 88:450.