

Skleromyxedém liečený vysokodávkovými imunoglobulínmi – kazuistika

Scleromyxedema treated with high-dose of immunoglobulin (IVIg) – the case report

Rajcigelová, T.¹, Pěč, J.¹, Pěčová, K. jr.², Adamicová, K.³

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

²Dermatovenerologická neštátna ambulancia Dermabene s.r.o., Turčianske Teplice

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Skleromyxedém je zriedkavá, idiopatická, generalizovaná mucinóza so systémovými prejavmi a nejednoznačnými terapeutickými odporúčaniami. Difúzne voskovité papuly spôsobujú tuhnutie kože s výraznou disfiguráciou tváre či dórz rúk. Kožné prejavy sú jedným zo štyroch diagnostických kritérií. Zostávajúce kritériá tvorí histopatologická triáda s prítomnosťou depozície mucínu v papilárnej derme, fibróza a proliferácia fibroblastov, ďalej je to prítomnosť monoklonálnej gamapatie a absencia tyreopatie.

Autori prezentujú kazuistický prípad skleromyxedému s dobrou terapeutickou odpoveďou na podávané vysokodávkové intravenózne imunoglobulíny (IVIg).

Kľúčové slová: mucinóza, skleromyxedém, IVIg

Abstract

Scleromyxedema is a rare, idiopathic, generalised mucinosis with systemic manifestations and no definitive therapeutic guidelines. Diffuse cutaneous waxy papular eruption cause extensive skin tightening with mutilation of the face or hands. Cutaneous presentation is one of four diagnostic criteria for scleromyxedema. The remaining criteria consist of histopathologic triad of mucin deposition in the papillary dermis, fibrosis and fibroblast proliferation, two left are presence of the monoclonal gammopathy and the absence of thyroid disease. The authors present a case report of scleromyxedema with good response to intravenous treatment with high-dose of immunoglobulin (IVIg).

Key words: mucinosis, scleromyxedema, IVIg

Úvod

Mucinózy predstavujú širokú skupinu kožných ochorení, ktorých spoločným znakom je ukladanie bazofilného, jemne zrnitého vláknitého materiálu – mucínu do spojivového tkaniva dermy (dermálne mucinózy), do pilosebaceózných folikulov (folikulárne mucinózy) alebo do epidermy a nádorov z nej pochádzajúcich (epidermálne mucinózy). Najdôležitejšie sú dermálne mucinózy, kde glykozaminoglykány, tiež známe ako mukopolysacharidy sa ukladajú v derme. Glykozaminoglykány predstavujú hlavný extracelulárny polysacharidový komplex. Známe sú štyri typy – heparín, chondroitín, keratan, ktoré sú rôzne sulfátované a nesulfátovaný hyaluronan [1].

Patogénne mechanizmy vedúce k hromadeniu mucínu v koži nie sú doposiaľ objasnené. Kožné mucinózy môžu byť primárne alebo môžu sekundárne sprevádzať rôzne iné zápalové ochorenia. Štatisticky najsignifikantnejšou je papulárna mucinóza (*lichen myxedematosus*) popísaná v súvislosti s HIV infekciou, najpravdepodobnejšie

v dôsledku sekundárne navodenej hypergamaglobulinémie. Abnormálne depozity mucínu môžu byť lokalizované alebo generalizované. Môžu sa prejavovať ako priamy následok dysfunkcie štítnej žľazy, alebo nezávisle pri jej eufunkcii [1, 2].

Klasifikáciu mucinóz, ako aj možnosti liečby, sme bližšie popísali už v predchádzajúcom článku [2]. V predkladanom článku sa autori zameriavajú na terapiu skleromyxedému (SMX) vysokodávkovými imunoglobulínmi.

Kazuistika

Pacientom bol 62-ročný muž, nefajčiar s arteriálnou hypertenziou, dyslipidémiou, hyperurikémiou a metabolickým syndrómom. Prvé kožné prejavy pacient pozoroval pred dvomi rokmi vo forme drobných papuliek na dorze rúk, po čase sa pridružila celková stuhnutosť kože s maximom v oblasti tváre – najmä okolia nosa, úst

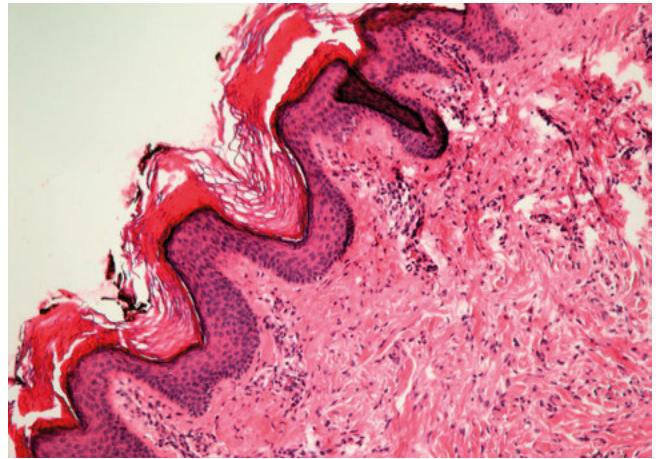
s limitáciou ich otvorenia. V oblasti koreňa nosa (Obr. 1), čela, okolia úst, retroaurikulárne, pri vnútorných očných kútikoch a v oblasti metatarzov boli prítomné tuhé papulky až uzlíky sfarbenia kože (Obr. 2). Spočiatku bol pacient liečený lokálnym metronidazolom, kombinovaným prípravkom s rezorcínom, kyselinou salicylovou a kyselinou boritou s miernym zlepšením v prvých mesiacoch. Po troch mesiacoch nastalo zhoršenie a bola realizovaná biopsia z oblasti tváre s histologickým obrazom zmien v hornej derme s prítomnosťou mucínu, disperzne zmnožených fibrocytov a miernou prítomnosťou zápalových buniek medzi kolagénovými vláknami dermy. Nálezy svedčili pre neohraničenú formu mucinózy (Obr. 3). Po stanovení diagnózy bol pacient nastavený na terapiu medrolomom v úvodnej dávke 16 mg p.o. Na danej terapii sa lokálny nález ustálil a kožné zmeny neprogredovali. Ambulantne bola zvažovaná terapia systémovými retinoidmi, ktoré však po zhodnotení lipogramu boli kontraindikované, rovnako ako aj terapia metotrexátom. Vzhľadom na lokálny nález pacient podstúpil ďalšie biopsie kože z dorza pravej ruky a z oblasti pravého obočia za účelom vylúčenia folikulotropnej formy *mycosis fungoides*. Histologické vyšetrenie túto diagnózu nepotvrdilo a v oboch vzorkách bola potvrdená mucinóza kože (Obr. 4).



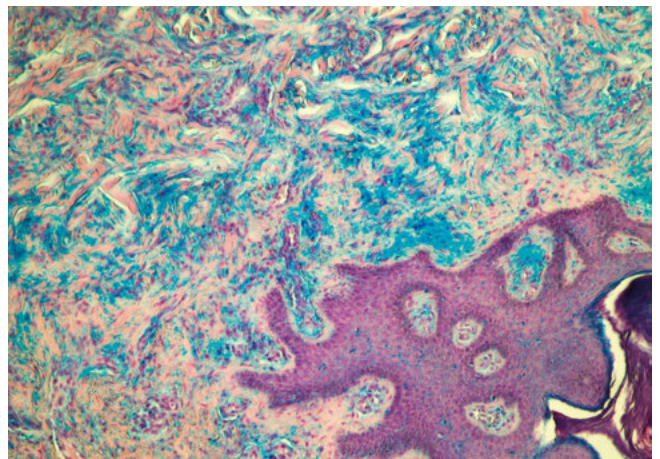
Obr. 1 • Ložiská mucinózy v podobe mnohopočetných splyvajúcich papúl koreňa nosa a príľahlej časti čela



Obr. 2 • Dorzum ľavej ruky, po ukončení jedného cyklu IVIg terapie



Obr. 3 • Excízia kože s keratózou typu „church spire“ (HE, obj. 20x)



Obr. 4 • Mucinóza kože. Derma s infiltráciou kyslých mukopolysacharidov (alcian blue, obj. 20x)

Za účelom vylúčenia súbežne prebiehajúceho nádorového ochorenia boli vyšetrené onkomarkery so záchytným elevácie NSE (neurón špecifická enoláza). Doplňujúce CT vyšetrenie hrudníka a abdomenu nepreukázalo žiadne tumorózne zmeny, avšak bola prítomná inguinálna lymfadenitída, reaktívna lymfadenopatia (mezenterálna, intraabdominálna a retroperitoneálna) a incipientné známky mezenterickej panikulitídy. Doplňujúce ultrasonografické vyšetrenie inguinálnych lymfatických uzlín preukázalo ich reaktívne zmeny. Z neurologického hľadiska bol pacient bez predpokladanej neurologickej malignity, čo potvrdilo aj CT vyšetrenie mozgu. Kolonoskopické vyšetrenie odhalilo divertikle sigmy, výraznejšiu venóznou kresbu ampuly rekta a vnútorné hemoroidy I. stupňa. Histologizácia vzoriek bola bez nálezů malígnych zmien. Pre eleváciu paraproteínu v sére po hematologickom vyšetrení pacient absolvoval biopsiu kostnej drene, kde bola potvrdená klonálna proliferácia plazmocytov s rozsahom cca 10 %, čo bolo na hranici medzi MGUS (monoklonálna gamapatia nejasného významu) a počínajúcim plazmocytovým myelómom. RTG lebky a dlhých kostí nepreukázali žiadne osteolytické ložiská. Genetika kostnej drene bola negatívna. Za účelom vylúčenia

kardiomyopatie bolo realizované echokardiografické vyšetrenie srdca s nálezom hypokinézy zadnej a spodnej steny. Kompletnú diagnostiku doplnilo histologické vyšetrenie lymfatickej uzliny z pravej ingviny s obrazom nešpecifickej chronickej lymfadenitídy, bez jednoznačných známkov primárnej alebo sekundárnej malignity.

Hladina hormónov a protilátok proti štítnej žľaze boli v referenčných hodnotách ako aj krvný obraz s diferenciálom a parametre autoimunitného panelu (celkové ANA, anti ds-DNA, anti Ro/SSA, anti La/SSB, anti RNP 70, anti ribonucleoprotein, anti Scl 70, anti Jo1, anti histon, anti centroméra). Boli zistené len mierne posuny v základnej biochémií – mierne elevovaná glukóza nalačno s glykovaným hemoglobínom na hornej hranici normy, mierna elevácia kyseliny močovej, hladina β 2 mikroglobulínu bola 3,74 (referenčné hodnoty 0,97 – 2,64), hodnota laktátdehydrogenázy bola v norme, kappa a lambda reťazce ako aj ich pomer boli v medziach normy, bol zachytený paraproteín na gamma frakcii s hodnotou 5,8 g/l, Bence-Jonesová bielkovina v moči nebola vyšetrená pre nízke hladiny bielkovín v moči. Imunoglobulíny A, E, M, G boli v rámci referenčných hodnôt. Sérologické vyšetrenie borélií, chlamýdií pneumoniae, mykoplaziem pneumoniae a yersínií nepreukázalo akútne prebiehajúcu infekciu, negatívne boli aj vírusy hepatitíd, toxoplazmy, toxocary a echinokoky.

Po vyhodnotení všetkých nálezov a laboratórnych výsledkov bola zahájená liečba vysokodávkovými imunoglobulínmi (IVIg) v celkovej dávke 70 g, rozdelené do troch po sebe nasledujúcich dní, v mesačných cykloch. Na liečbe IVIg došlo k postupnému vyhladzovaniu kožných lézií, predovšetkým v oblasti tváre a zlepšeniu mimiky.

Diskusia

SMX a lichen myxedematosus patria medzi primárne kutánne mucinózy s absenciou thyreopatie. SMX je systémová forma, známa tiež ako generalizovaný a sklerodermoidný LM alebo Arndt–Gottron disease prejavujúci sa generalizovanými voskovými papulkami, sklerodermoidnými papulami a monoklonálnou gamapatiou. Lokalizovanú formu predstavuje LM s prejavmi limitovanými na kožu, prezentujúci sa belavými, tuhými voskovými papulami bez nálezu monoklonálnej gamapatie [3].

Účinnosť IVIg terapie je popisovaná v terapii dermatomyozitídy, autoimunitných bulózných dermatóz, sklerodermie a iných fibrotizujúcich ochorení [4]. Aj napriek neštandardizovaným terapeutickým postupom sa IVIg terapia radí k prvoliniovým liečivám u pacientov so SMX. Liečivá IVIg terapie sa podávajú v dávke 2g/kg hmotnosti rozdelené do 2 – 5 nasledujúcich dní v 4-týždňových cykloch. Klinické zlepšenie kožných a extrakutánnych symptómov je viditeľné po ukončení prvého alebo až druhého cyklu liečby. V prípade miernejších prejavov môže byť použitá aj redukovaná dávka 0,4 – 0,5 g/kg hmotnosti 1-krát mesačne. Prerušenie terapie

vo väčšine prípadov vedie k recidíve, z tohto dôvodu je na udržanie remisie odporúčaná udržiavacia dávka IVIg podávaná v 6 – 8-týždňových cykloch. Terapeutická odpoveď sa má vyhodnotiť po 6-tich mesiacoch. V prípade, že nedôjde ku klinickému zlepšeniu, má sa liečba ukončiť [5].

V súvislosti s mechanizmom účinku IVIg terapie u pacientov so SMX je známych viacero hypotéz zahrňujúcich inaktiváciu protilátok prostredníctvom antiidiotypových protilátok, elimináciu cirkulujúcich imunokomplexov, blokádu Fc receptoru v retikuloendoteliálnych bunkách, reguláciu celulárnej imunitnej odpovede, produkciu cytokínov a zníženie tvorby alebo inhibíciu cirkulujúcich faktorov, ktoré sú zodpovedné za stimuláciu fibroblastov [6, 7].

Vedľajšie účinky pri podávaní IVIg terapie sú zväčša mierne, samolimitujúce a môžu byť zmiernené pri spomalení podávania infúzie. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí cefalea, zimnica, nával tepla, artralgie, myalgie, teplota, torakalgie, abdominalgie, nauzea, tachykardia, erytém v mieste aplikácie. Zvýšenú pozornosť treba venovať pacientom so zvýšeným kardiálnym rizikom a s anamnézou tromboembolických príhod. Predpokladá sa, že liečivá IVIg terapie môžu prechodne spôsobiť relatívne zvýšenie viskozity krvi a tým spôsobiť tromboembolické príhody u pacientov so zvýšeným kardiálnym rizikom alebo u pacientov s pozitívnou anamnézou na tromboembolizmus [8].

Vo všeobecnosti je však terapia IVIg efektívna v liečbe SMX s dobrým bezpečnostným profilom a mala by byť prvou voľbou najmä u pacientov s rýchlou progresiou, dermatoneurologickým syndrómom alebo pri postihnutí vnútorných orgánov [5, 9].

Prezentovaná kazuistika potvrdila bezpečnosť a účinnosť IVIg terapie aj napriek nižšej podávanej dávke (1g/kg). U pacienta došlo k postupnému vyhladzovaniu papúl, s tendenciou k ich regresii, zlepšeniu mimiky a subjektívnemu zlepšeniu v súvislosti s otvorením úst už po ukončení prvého cyklu. Keďže hladina paraproteínu nekoreluje s efektívnosťou liečby IVIg, bude pacient naďalej sledovaný hematológom pre možný vývoj plazmocytového myelómu. Hoci prechod do mnohopočetného myelómu sa odhaduje na menej než 10 % prípadov, aj napriek tomu, že u týchto pacientov je nález miernej plazmocytózy v kostnej dreni bežný [10].

Záver

Terapia IVIg je účinnou a bezpečnou voľbou u pacientov s diagnózou SMX v dávke 2g/kg hmotnosti, avšak aj nižšie dávkovanie pri limitovaných prejavoch môže byť dostačujúce, podobne ako v nami prezentovanej kazuistike. Liečba IVIg poskytuje dostatočný terapeutický efekt, prevenciu progresie ochorenia, a tak ponúka pacientom možnosť dlhšieho a kvalitnejšieho života. Hlavným problémom naďalej zostáva vysoká cena, pomerne zdĺhavá aplikácia liečiva a predpoklad dlhodobého podávania.

Literatúra

1. Patterson JW, FACP, FAAD, Cutaneous mucinoses in Weedon's Skin Pathology, Fifth edition, 2021, Elsevier Health Sciences UK, ISBN: 9780702075827.
2. Rajcigelová T, Péč J, Adamicová K. Skleromyxedém asociovaný s MGUS s podozrením progresie do mnohopočetného myelómu. Liečba dermatovenerologických ochorení. 2019;2: 14-19.
3. Shenoy A, Steixner J, Beltrani V, Gottlieb A. Discrete Papular Lichen Myxedematosus and Scleromyxedema with Hypothyroidism: A Report of Two Cases. Case Rep Dermatol. 2019;11: 64-70.
4. Rutter A, Luger ThA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. J Am Acad Dermatol. 2001; 44: 1010-1024.
5. Haber R, Bachour J, El Gemayel M. Scleromyxedema treatment: a systematic review and update. Int. Journal of Dermatol. 2020; 59(10):1191-1201.
6. Lister R, Jolles S, Whittaker S, et al. Scleromyxedema: response to high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg). J Am Acad Dermatol 2000; 43: 403-408.
7. Kulczycki A, Nelson M, Eisen A, et al. Scleromyxedema: treatment of cutaneous and systemic manifestations with high-dose intravenous immunoglobulin. Br J Dermatol 2013; 149: 1276-1281.
8. Binitha MP, Nandakumar G, Thomas D. Suspected cardiac toxicity to intravenous immunoglobulin used for treatment of scleromyxedema. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74: 248-250.
9. Lin CHNA, Cooles FAH, Meggitt SJ, Griffiths B. Treatment of scleromyxedema with intravenous immunoglobulin. Rheumatology, 2020; 59 (2): 39.
10. Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR. Scleromyxedema. Clin Dermatol 2006; 24: 493-497.