

Liszaj śluzowaty z towarzyszącym zespołem Sjögrena

Lichen myxedematosus accompanied by Sjögren syndrome

Joanna Gruber¹, Karolina Mędrək¹, Katarzyna Gruber-Szydło², Tomasz Wróbel³, Adam Reich¹, Joanna Maj¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

³Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Liszaj śluzowaty należy do grupy schorzeń związanych z odkładaniem się złogów mucyn w skórze. Choroba ta może dodatkowo współistnieć z gammopatią monoklonalną, na przykład szpiczakiem mnogim lub makroglobulinemią Waldenströma. W artykule został omówiony przypadek 77-letniego mężczyzny z liszajem śluzowatym i monoklonalną gammopatią. W leczeniu zmian skórnych zastosowano u niego w pierwszej kolejności cyklofosfamid, a następnie ludzkie immunoglobuliny G. Próby te nie przyniosły jednak zadowalającej poprawy, stąd pacjent został obecnie poddany terapii talidomidem. Opisany przypadek wskazuje, że liszaj śluzowaty wciąż pozostaje wyzwaniem dla lekarzy i stwarza problemy zarówno diagnostyczne (brak jasnych kryteriów klasyfikacyjnych), jak i terapeutyczne.

Forum Derm. 2016; 2: 1, 44–47

Słowa kluczowe: gammapatia monoklonalna, mucynoz

ABSTRACT

Lichen myxedematosus belongs to the group of disorders with the deposition of mucins in the skin. The disease may coexist with monoclonal gammopathy, e.g. myeloma multiplex or Waldenström macroglobulinemia. A case of a 77-year-old man with lichen myxedematosus and monoclonal gammopathy is presented. Treatment with cyclophosphamide followed by intravenous immunoglobulins was initiated, however, no significant improvement of the skin condition was observed. Currently, the patient is receiving talidomide. This case report indicates, that lichen myxedematosus still remains a challenge for physicians and causes both diagnostics and therapeutic dilemma.

Forum Derm. 2016; 2: 1, 44–47

Key words: monoclonal gammopathy, mucinosis

OPIS PRZYPADKU

Przedstawiany przypadek dotyczy 77-letniego mężczyzny, który został przyjęty do Kliniki Dermatologii we Wrocławiu w celu zdiagnozowania i leczenia zmian skórnych obecnych u pacjenta od grudnia 2013 roku. W badaniu fizykalnym skóra twarzy była napięta, lekko sucha, barwy jasnobrażowej, z kolei na skórze karku i dekoltu, a częściowo także pleców, widoczne były drobne, rozsiiane, brunatne i jednocześnie delikatnie lśniące grudki (ryc. 1). Powieki dolne były wywinięte (*ectropion*), a spojówki zaczerwienione. Ponadto uwagę zwracał brak rzęs oraz przerzedzenie brwi i włosów. Na błonie śluzowej policzka prawego obecne było drzewkowate zmłeczenie.

Z uwagi na podejrzewany wtórny charakter zmian skórnych, pacjenta poddano szerokiej diagnostyce dermatologicznej i internistycznej. Wykonane badania laboratoryjne

wykazały zarówno obecność białka monoklonalnego IgG w surowicy oraz lekkie łańcuchy typu kappa we frakcji gamma-globulin w surowicy i moczu, jak również niewielką niedokrwistość normocytarną, normobarwliwą i nieznacznie podwyższoną glikemię na czczo. Konsultujący pacjenta hematolog wysunął podejrzenie obecności MGUS (gammopatii monoklonalnej o niezidentyfikowanym znaczeniu). Wyniki pozostałych badań laboratoryjnych były prawidłowe (OB, białko C-reaktywne, aktywność enzymów wątrobowych w surowicy, stężenie IgE całkowitego, białek C3 i C4 dopełniacza, czynnika reumatoidalnego, przeciwciała anty-cytrulinowe i antykardiolipinowe, badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C). Z kolei próby świetlne wykazały nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe B. Wynik testu Schirmera był prawidłowy. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej, EKG, spirometrii oraz w USG serca i jamy

Adres do korespondencji:

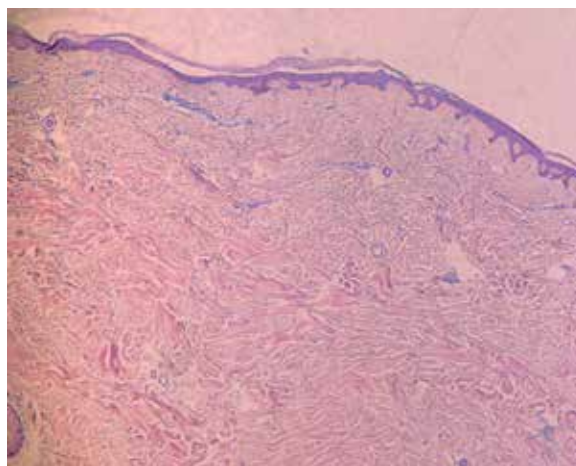
dr hab. n. med. Adam Reich, prof. nadzw., Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, ul. Chalubińskiego 1, 50–368 Wrocław, tel.: 605 076 722, Faks: 71 327 09 99, e-mail: adam.reich@umed.wroc.pl



Rycina 1. A. Obraz kliniczny zmian skórnych — widoczne napięcie skóry twarzy, a na skórze karku i dekoltu rozsiane drobne, brązowe grudki, zauważalny jest także *ectropion*, **B.** Zbliżenie na zmiany grudkowe

brzuszej zostały natomiast opisane odchylenia związane ze współwystępującymi schorzeniami internistycznymi, co jednak pozostawało bez związku z diagnozowaną chorobą skóry.

Podjęte badanie mikroskopowe wycinka zmienionej chorobowo skóry wykazało ścięczały naskórek z niewielką papillomatozą w części centralnej oraz skąpy naciek z komórek jednojądrowych (w przewodzie limfocytny), jak i złogi mucyn uwidocznione barwieniem czerwienią Konga w sąsiedztwie struktur mieszkowych (ryc. 2). Wykonana dodatkowo biopsja aspiracyjna tkanki podskórnej brzu-



Rycina 2. Obraz histologiczny wycinka zmienionej chorobowo skóry: widoczny ścięczały naskórek z niewielką papillomatozą oraz skąpy naciek z komórek jednojądrowych (w przewodzie limfocytny)

cha nie wykazała złogów amyloidu. Na podstawie obrazu klinicznego i histologicznego rozpoznano liszaj śluzowaty. Dodatkowo obserwowano występowanie przeciwciał Ro-52 w mianie 1:640, a w wywiadzie pacjent podawał objawy zespołu suchego oka i dolegliwości ze strony jamy ustnej — suchość i uczucie pieczenia. W badaniu histologicznym ślinianki uwidoczniono skąpe nacieki z komórek jednojądrowych (w przewodzie limfocytny), co dało podstawy — zważywszy na całościowy obraz kliniczny tego przypadku (mimo prawidłowego wyniku testu Schirmera) — by rozpoznać u pacjenta zespół Sjögrena.

W terapii zmian skórnych początkowo zastosowano cyklofosfamid dożylnie w pulsach (co 4 tygodnie, pierwszy puls w dawce 300 mg, następne dwa pulsy po 400 mg), nie obserwując istotnej poprawy klinicznej. Prawdopodobnie na skutek działania immunosupresyjnego leku dwukrotnie w międzyczasie wystąpiło u pacjenta lewostronne zapalenie płuc. W związku z zaistniałymi powikłaniami zdecydowano o zmianie leczenia i rozpoczęto terapię plusową z zastosowaniem ludzkiej immunoglobuliny G (IVIg). Pacjentowi podano łącznie 3 pulsy po 1,5 g/kg IVIg, z dobrą tolerancją, jednak bez spodziewanej poprawy stanu skóry. Z uwagi na brak skuteczności zastosowanej terapii oraz współwystępowanie schorzenia hematologicznego podjęto próbę leczenia talidomidem w dawce 200 mg na dobę. Zastosowane leczenie spowodowało znaczącą poprawę kliniczną manifestującą się spłaszczeniem grudek oraz zmniejszeniem napięcia skóry twarzy. Obecnie pacjent kontynuuje leczenie talidomidem.

OMÓWIENIE

Liszaj śluzowaty (LM, *lichen myxedematosus*) stanowi grupę chorób o dotychczas nieustalonej etiologii zwią-

zanych z gromadzeniem złogów mucyny w skórze [1, 2]. Uogólniona postać LM *scleromyxedema* — charakteryzuje się, poza zajęciem skóry, występowaniem złogów mucyny także w narządach wewnętrznych (nerki, przełyk, płuca). Pierwszy podział tej grupy schorzeń, który zaproponowali Montgomery i Underwood w roku 1953, obejmował 4 typy kliniczne: uogólnioną liszajowatą osutkę grudkową, postać pokrzywkowatą, postać guzkową i dyskretną formę grudkową [2, 3]. W roku 2001 została opublikowana nowa, zmodyfikowana klasyfikacja według Rongioletti i Rebury [2, 4], wskazująca 3 główne odmiany choroby:

- **odmianę grudkową uogólnioną — *scleromyxedema*** (dawniej liszaj śluzowaty twardzinowy),
- **odmianę zlokalizowaną (ograniczoną do skóry), w tym następujące postacie:**
 - dyskretny grudkowy LM,
 - obwodowa przewlekła mucynoza grudkowa,
 - samoograniczająca się mucynoza grudkowa,
 - grudkowa mucynoza młodocianych,
 - guzkowy LM,
- **formy atypowe.**

W obrazie klinicznym schorzenia dominują charakterystyczne liszajowate grudki zlokalizowane głównie na skórze czoła i karku. Typowe dla LM jest również pogrubienie i stwardnienie skóry wymienionych okolic, jak i dodatkowo skóry tułowia, powodujące, że z trudem daje się ona ująć w fałd, przypominając wyglądem skórę słonia. Ponadto zmienione chorobowo miejsca mogą ulegać uogólnionym przebarwieniom, a w obrębie palców rąk i stóp u niektórych pacjentów dochodzi nawet do powstawania przykurczów i stwardnień. Twarz chorego jest obrzęknięta, maskowata, o upośledzonej mimice. Przebieg w odmianie *scleromyxedema* jest przewlekły i nie ma tendencji do samoistnego ustępowania, stąd rokowania wypadają niekorzystnie ze względu na wikłające infekcje, choroby serca i układu nerwowego (zajęcie naczyń krwionośnych) [1]. W opiece nad pacjentami z LM ważne jest diagnozowanie ich w kierunku schorzeń towarzyszących, takich jak: choroby hematologiczne (szpiczak mnogi, ziarnica złośliwa, białaczki, makroglobulinemia Waldenströma), choroby mięśni i stawów (zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielostawowe, wędrujące zapalenie stawów), zaburzenia neurologiczne (obwodowe neuropatie, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym), a także psychozy i depresja [2, 5–9]. Nierzadko liszajowi śluzowatemu towarzyszy monoklonalna paraproteinemia (najczęściej typu IgG lambda, rzadziej kappa), której rokowanie jest niepomyślne [4].

Liszaj śluzowaty należy do grupy chorób związanych z nieprawidłowym wydzielaniem i produkcją glikozaminoglikanów przez fibroblasty. Patofizjologia tego procesu nie została jednak dotychczas poznana, a brak znajomości dokładnej patogenetyki schorzenia uniemożliwia skuteczną, celowaną terapię [1]. W literaturze można znaleźć doniesie-

nia na temat różnych opcji terapeutycznych dotychczas podejmowanych. Niemniej jednak żadna z nich nie przyniosła jak dotąd spektakularnej poprawy przebiegu choroby, choć o kilku warto tu wspomnieć.

W leczeniu pierwszego rzutu liszaja śluzowatego Desai i James [10,11], na przykład, zaproponowali: steroidy systemowe, melfalan i plazmaferezę; a w leczeniu drugiego rzutu: izotretynoinę, acytretynę i miejscowe kortykosteroidy, a podczas trzeciego rzutu: 2-chlorodeoksyadenozynę, cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat, talidomid, autologiczny przeszczep komórek macierzystych, pozaustrojową fotoferezę, immunoglobuliny dożylnie, terapię interferonem alfa-2b, a także fotochemioterapię (PUVA, psoralen + ultrafiolet A) i radioterapię [12, 13].

Opisano przypadki widocznych efektów terapii doustnymi retinoidami w dawkach 30–50 mg na dobę [9, 12, 14], jednak przedstawiony pacjent nie mógł być leczony z zastosowaniem retinoidów z powodu towarzyszącego zespołu Sjögrena, gdyż retinoidy mogą nasilać objawy suchości.

Jacob i wsp. [15] obserwowali z kolei poprawę po zastosowaniu talidomidu w dawce 100 mg na dobę przez 4 miesiące u 62-letniego mężczyzny z liszajem śluzowatym. Pomijając liczne działania niepożądane talidomidu, jest on aktualnie stosowany w leczeniu szpiczaka plazmocytowego. Wchodzi bowiem w skład stosowanego w Polsce schematu MPT (melfalan, prednizon, talidomid), co pośrednio może skłaniać do prób zastosowania tego leku w terapii niektórych mucynoz skórnych [16].

Literatura przedmiotu publikuje również doniesienia na temat przeprowadzenia przeszczepu komórek macierzystych połączonego z poprzedzającą go wysokodawkową chemioterapią. Metoda ta przyniosła poprawę u pacjenta z rozpoznaniem sklerodermii, jednak jej pozytywny efekt był jedynie przejściowy. Leczenie nie doprowadziło bowiem do całkowitej remisji, a organizm wkrótce stopniowo rozpoczął ponowną produkcję białka monoklonalnego [17, 18].

Na podstawie serii opublikowanych przypadków wykazano skuteczność melfalanu, jednak jego toksyczność znacznie ogranicza zastosowanie [10,11]. Dotychczas opublikowano także pojedyncze opisy i serie przypadków chorych z powodzeniem leczonych dożylnymi immunoglobulinami (IVIG). Sugerują one pulsowy schemat dawkowania leku, z pulsem rozłożonym na 5 dni, po 400 mg/kg/dzień [19–22]. Planowane leczenie, zgodnie z dostępnym piśmiennictwem, powinno trwać kilka miesięcy lub do uzyskania remisji w zakresie zmian skórnych, a następnie — w zależności od oprawy klinicznej — rozważane powinny być dawki podtrzymujące remisję co 6–8 tygodni [19–22].

Podsumowując, liszaj śluzowaty należy do grupy schorzeń związanych z odkładaniem się złogów mucyn w skórze i jest przewlekłą, niezagrażającą życiu chorobą. *Scleromyxedema*, czyli w dawniejszej nomenklaturze nazewniczej

liszaj śluzowaty twardzinowy (zespół Arndta-Gottrona), jest odmianą uogólnioną skórnej mucynozy. Może ona wiązać się ze współistniejącą gammapatią monoklonalną, na przykład szpiczakiem mnogim lub makroglobulinemią Waldenströma, i ma niekorzystne rokowanie. *Scleromyxedema* należy do bardzo rzadkich chorób [1]. Liczba chorych w Polsce nie jest jednak znana ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych. W leczeniu tej choroby podejmowano próby stosowania między innymi: cyklofosfamid, PUVA-terapii, cyklosporyny A, dożylnych immunoglobulin, izotretinoiny, melfalanu i innych leków cytostatycznych z bardzo różnym efektem terapeutycznym [2]. Omówiona w tym artykule jednostka chorobowa pozostaje więc nieustannym wyzwaniem dla lekarzy i stwarza dużo problemów zarówno diagnostycznych, ze względu na brak jasnych kryteriów klasyfikacyjnych, jak i terapeutycznych.

PIŚMIENICTWO

- Braun-Falco O. *Dermatologia*. T. III. Lublin, Czelej 2010: 1285–1294.
- Jenerowicz D., Bowszyc-Dmochowska M., Ziembicka A., Piotrowska K., Neneman A. Liszaj śluzowaty — trudności diagnostyczne. *Post. Dermatol. Alergol.* 2006; 23: 138–142.
- Gottron H.A. Scleromyxedema. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 1954; 199: 71–91.
- Rongioletti F., Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus and scleromyxedema. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44: 273–281.
- Righi A., Schiavon F., Jablonska S. i wsp. Intravenous immunoglobulins control scleromyxoedema. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 59–61.
- Krebs A., Muller A. Lichen myxedematosus and multiple myeloma type IgG/kappa. *Hautarzt.* 1980; 31: 649–653.
- Muldrow M.L., Bailin P.L. Scleromyxoedema associated with IgG lambda multiple myeloma. *Cleve. Clin. Q.* 1983; 50: 189–195.
- Jabłońska S., Majewski S. *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2005: 340–341.
- Gonzales J., Palangio M., Schwartz J. i wsp. Scleromyxedema with dermatoneuro syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 42: 927–928.
- Desai A.D., James W.D. Lichen myxedematosus. [W:] Lebwol M.G., Heymann W.R., Berth-Jones J., Coulson I.C., editors. *Treatment of skin disease: comprehensive therapeutic strategies*. Ed 2. London, Elsevier 2006: 343–344.
- Cokonis Georgakis C-D., Falasca G., Georgakis A., Heymann W.R. Scleromyxedema. *Clin. Dermatol.* 2006; 24: 493–497.
- Milam C.P., Cohen L.E., Fenske N.A., Ling N.S. Scleromyxedema: therapeutic response to isotretinoin in three patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988; 19: 469–477.
- Terlikowska-Brzóska A., Kwiek B., Glińska O. i wsp. Dwa przypadki scleromyxedema. *Przegl. Dermatol.* 2010; 97: 378–385.
- Yang C.L., Ho J.C., Cheng Y.W. Scleromyxedema: response to isotretinoin. Report of a case. *Dermatol. Sinica* 1997; 15: 115–120.
- Jacob S.E., Fien S., Kerdel F.A. Scleromyxedema, a positive effect with thalidomide. *Dermatology* 2006; 213: 150–152.
- Rekomendacja nr 106/2012 Prezesa AOTM z dnia 12 listopada 2012 roku.
- Lacy M.Q., Hogan W.J., Gertz M.A., Dispenzieri A., Rajkumar V.S., Heyman S. i wsp. Successful treatment of scleromyxedema with autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 1277–1282.
- Ataergin S., Arpacı F., Demiriz M., Ozet A. Transient efficacy of double high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation, immunoglobulin, thalidomide, and bortezomib in the treatment of scleromyxedema. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2008; 9: 271–273.
- Lister R.K., Jolles S., Whittaker S. i wsp. Scleromyxedema: response to high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43: 403–408.
- Karim A., Lawlor F., Black M.M. Successful treatment of scleromyxoedema with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin. Exp. Dermatol.* 2004; 29: 317–318.
- Kulczycki A., Nelson M., Eisen A., Heffernan M. Scleromyxoedema: treatment of cutaneous and systemic manifestations with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 1276–1281.
- Hamrock D.J. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int. Immunopharmacol.* 2006; 6: 535–542.