

Liszaj śluzowaty – trudności diagnostyczne. Opis przypadku

Lichen myxedematosus – diagnostic difficulties. A case report

Dorota Jenerowicz¹, Monika Bowszyc-Dmochowska¹, Agnieszka Ziembicka¹, Karolina Piotrowska², Anna Neneman²

¹Katedra i Klinika Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Silny

²Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 3: 138–142

Streszczenie

Liszaj śluzowaty (zwany też mucynozą grudkową) stanowi grupę schorzeń związanych z odkładaniem się złogów mucyny w skórze. Ze względu na znaczną różnorodność i złożoność odmian ta rzadko występująca dermatоза może często sprawiać trudności diagnostyczne. Nowa, uaktualniona klasyfikacja liszaja śluzowatego, przedstawiona przez Rongioletti i Reborę [1] uwzględnia 3 odmiany choroby: *scleromyxedema* (uogólnioną formę liszaja śluzowatego), zlokalizowaną formę liszaja śluzowatego, a także formy atypowe. Postrzegany jako przewlekła, ale niezagrażająca życiu choroba liszaj śluzowaty w swojej formie uogólnionej może być jednak związany z monoklonalną paraproteinemią (najczęściej typu IgG λ i κ) i jego przebieg może być dla chorego niepomyślny.

Wybór i skuteczność leczenia liszaja śluzowatego zależą w dużym stopniu od jego odmiany, natomiast wymieniane w doniesieniach literaturowych sposoby leczenia obejmują zastosowanie glikokortykosteroidów, cytostatyków, interferonu α, plazmaferezy, fotoferezy, promieni X oraz szybkich elektronów, a także PUVA terapii (w tym tzw. kąpieli PUVA).

Słowa kluczowe: liszaj śluzowaty, mucynozą, fotochemioterapia.

Abstract

Lichen myxedematosus (papular mucinosis) comprises the group of conditions associated with deposition of mucin in the skin. Because of considerable variability and complexity of its forms, this rare dermatosis may often cause diagnostic difficulties. New and updated classification of lichen myxedematosus by Rongioletti and Rebora [1] includes 3 variants of the disease: generalized (*scleromyxedema*), localized and atypical. Lichen myxedematosus is often recognized as a chronic benign condition, however, in its generalized form it may be associated with monoclonal gammopathy (mostly types IgG λ and κ) and its course may be unfavorable for the patient.

In the case of lichen myxedematosus both choice and efficacy of the treatment depend significantly on disease variant and the majority of literature reports refer to the treatment with glucocorticosteroids, cytostatic agents, interferon α, plasmapheresis, photopheresis, radiation therapy and PUVA-therapy (including PUVA-bath).

Key words: lichen myxedematosus, mucinosis, photochemotherapy.

Wprowadzenie

Liszaj śluzowaty (*lichen myxedematosus* – LM) stanowi grupę schorzeń o niewyjaśnionej etiologii, charakteryzującą się obecnością drobnych, liszajowatych grudek, guzków i/lub blaszek, związanych z odkładaniem się złogów mucyny w skórze [1]. Synonim schorzenia stanowi określenie mucynozą grudkowa (*papular mucinosis*) [2]. Pierwsza klasyfikacja tego schorzenia została przedstawiona przez Montgomery'ego i Underwooda w 1953 r. [3]. Autorzy wyróżnili wówczas 4 typy kliniczne choroby: uogólnio-

ną liszajowatą osutkę grudkową (potem nazwaną liszajem śluzowatym twardzinowym – *scleromyxedema* [4]), dyskretną formę grudkową oraz postacię pokrzywkowatą i guzkową. Na podstawie przeglądu doniesień literaturowych i doświadczeń własnych w 2001 r. Rongioletti i Rebora przedstawili nową klasyfikację LM [1]. Wspomniana uaktualniona klasyfikacja (przedstawiona w tab. 1.) uwzględnia w zasadzie 3 odmiany choroby: *scleromyxedema* (uogólnioną formę LM), zlokalizowaną formę LM (obejmującą m.in. dyskretną odmianę grudkową, odmianę guzkową oraz dziecięcą mucynozą grudkową), a także

Adres do korespondencji: dr med. Dorota Jenerowicz, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Tab. 1. Nowa, zmodyfikowana klasyfikacja odmian LM – wg Rongiolettiiego i Rebery [1]

odmiana grudkowa uogólniona (<i>scleromyxedema</i>)	
odmiana zlokalizowana	<ul style="list-style-type: none"> – dyskretny grudkowy LM – obwodowa przewlekła mucynozą grudkowa – samoograniczająca się mucynozą grudkowa – grudkowa mucynozą młodocianych – guzkowy LM
formy atypowe	

formy atypowe, sprawiające trudności w zaklasyfikowaniu do którejkolwiek z wymienionych odmian choroby.

Powyższa klasyfikacja w pełni oddaje znaczną różnorodność odmian LM, a jednocześnie uzasadnia możliwe i częste trudności diagnostyczne w zakresie tego ciekawego, ale jednocześnie trudnego schorzenia. Warto podkreślić, że chociaż zwykle LM jest postrzegany jako przewlekła, ale niezagrażająca życiu choroba, to jednak należy pamiętać, że uogólniona odmiana (*scleromyxedema*) jest często związana z monoklonalną paraproteinemią (najczęściej typu IgG λ , rzadziej κ), a w literaturze stale pojawiają się doniesienia o jej niepomyślnym dla chorego zakończeniu [1, 5]. Ponadto liszajowi śluzowatemu twardejowemu mogą towarzyszyć: choroby układu krwiotwórczego (szpiczak mnogi, plazmocytoza, ziarnica złośliwa, białaczki), miopatie (zapalenie mięśni, zapalenie skórno-mięśniowe), artropatie (zapalenie wielostawowe, wędrujące zapalenie stawów), zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), obwodowe neuropatie oraz schorzenia psychiatryczne (psychozy i depresje) [2, 3, 6–9]. W przebiegu *scleromyxedema* może dojść również do zączenia nerek, przetyku oraz płuc [10, 11].

Opis przypadku

Przedstawiamy trudny diagnostycznie przypadek 64-letniej chorej przyjętej do Kliniki Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu w celu przeprowadzenia diagnostyki oraz wybrania najlepszej dla pacjentki metody leczenia.

W dniu przyjęcia stwierdzono rumień i stwardniały obrzęk w obrębie przedramion oraz podudzi. Na skórze grzbietów rąk i stóp widoczne były woskowate, kopulaste brunatno-czerwone grudki, rozsiane i w skupiskach (ryc. 1), natomiast na podudziach występowały rozsiane grudki barwy czerwonej charakteryzujące się nierówną powierzchnią. W obrębie tułowia (w szczególności w okolicy pleców i karku) stwierdzono pogrubienie skóry, która cechowała się wzmożoną spoistością i układała w grube fałdy (ryc. 2). Natomiast skóra brzucha (szczególnie w okolicy pępka) wykazywała wyraźne pofałdowanie na podobieństwo bibułki, charakteryzowała się także porcelanowobiałym odcieniem (ryc. 3). W okolicy zgłęć łokciowych stwierdzono obecność ognisk rumieniowych o średnicy 5–6 cm ze złuszczeniem na obwodzie. W obrębie stawów kolanowych i łokciowych obecne były przykurcze. Pacjentka zgłaszała towarzyszący



Ryc. 1. Liczne kopulaste, woskowate, połyskujące czerwono-brunatne grudki zlokalizowane na grzbietach rąk u analizowanej chorej



Ryc. 2. Znaczne wzmożenie spoistości skóry górnej części tułowia – widoczne ułożenie skóry w grube fałdy

zmianom skórny świąd i pieczenie.

Podczas hospitalizacji w Klinice Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu wykonano szereg badań laboratoryjnych i obrazowych, których wyniki przedstawiono w tab. 2. Wykonano także badanie histopatologiczne wybarwionych hematoksylina i eozyną wycinków skóry pobranych z okolicy nadgarstka oraz powłok brzusznych. W badaniu wycin-



Ryc. 3. Skóra okolicy pępka; porcelanowo-biały odcień ze znacznym pofałdowaniem, upodabniającym skórę do bibułki

ka skóry z nadgarstka stwierdzono ścięzaty naskórek o pogrubiałej warstwie rogowej, z zaznaczonym rogowaceniem mieszkowym oraz jasne, zhomogenizowane, ubogokomórkowe podścielisko łącznotkankowe, charakterystyczne raczej dla obrazu liszaja twardzinowego i zanikowego (*lichen sclerosus et atrophicus* – LSA). Z kolei w obrazie wycinka pobranym ze skóry brzucha naskórek był cienki, z pogrubiałą warstwą rogową i rogowaceniem mieszkowym. Sople naskórkowe były spłaszczone, ostre i nieregularne. W całej skórze właściwej stwierdzono jednostajne, jasne podścielisko łącznotkankowe, przypominające obraz tzw. zony ujednostajnienia w LSA, i jednocześnie brak typowego dla *scleromyxedema* rozplemu fibroblastów (ryc. 4.). Natomiast po wybarwieniu uzyskanego wycinka skóry z powłok brzusznych mucykarminem (ryc. 5.) (wybiórcze barwienie na obecność substancji śluzowych) widoczne były

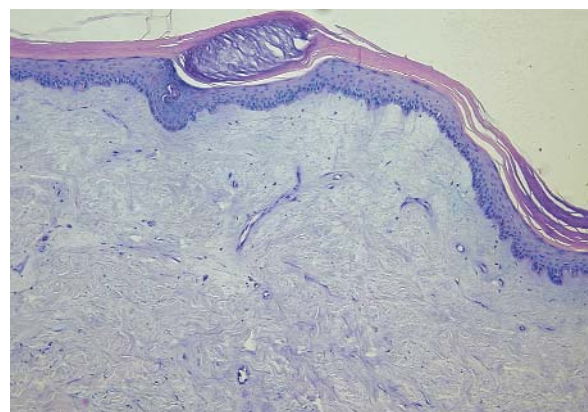


Ryc. 4. Badanie histopatologiczne wycinka skóry z okolicy nadgarstka – barwienie hematoksylina-eozyną. Naskórek cienki, sople naskórkowe spłaszczone. Stwierdza się pogrubiałą warstwę rogową i rogowacenie mieszkowe. W całej skórze właściwej jednostajne, jasne podścielisko łącznotkankowe. Brak typowego dla *scleromyxedema* rozplemu fibroblastów

Tab. 2. Uzyskane wyniki badań laboratoryjnych przeprowadzonych u opisywanej chorej

Parametr	Wartość
WBC	4,2 G/l
RBC	4,45 T/l
HGB	13,6 g/dl
HCT	42,5%
PLT	168 G/l
OB	14 mm/godz.
AST	21 U/l
ALT	25 U/l
białko całkowite	6,5 g/dl
albuminy	64%
alfa-1-globuliny	3,3%
alfa-2-globuliny	9,3%
beta-globuliny	13,9%
gamma-globuliny	9,5%
TSH	1,9 μ U/ml
immunoelktroforeza	IgG 740 mg/dl IgA 132 mg/dl IgM 42,2 mg/dl
badanie ogólne moczu	bez odchyłeń
przeciwciała przeciwjądrowe w surowicy (ANA)	ujemne

niewielkie złogi mukopolisacharydów pomiędzy włóknami tkanki łącznej. Dodatkowo było również barwienie wycinka błękitem alcjanu, wykrywające wybiórczo kwaśne mukopolisacharydy mucyn (ryc. 6.). Natomiast wynik badania immunopatologicznego (immunofluorescencja bezpośrednia) wycinka skóry był ujemny.



Ryc. 5. Badanie histopatologiczne wycinka skóry z powłok brzusznych – barwienie mucykarminem na obecność substancji śluzowych. Niewielkie złogi mukopolisacharydów widoczne pomiędzy włóknami tkanki łącznej

Leczenie

Planowano leczenie chorej za pomocą szybkich elektronów (*total skin electron beam therapy* – TSEBT), jednakże po konsultacji onkologicznej pacjentka została zdyskwalifikowana ze względu na znaczne przykurcze w stawach. Podjęto zatem fotochemioterapię metodą PUVA w liczbie 12 naświetlań oraz miejscowe leczenie glikokortykosteroidami. Skórę intensywnie nawilżano i natłuszczano. W celu zmniejszenia uczucia świądu stosowano leki przeciwhistaminowe (cetyryzyna 10 mg raz dziennie). Leczenie to pozwoliło na uzyskanie pewnego stopnia poprawy, zwłaszcza w zakresie zmniejszenia stwardnień skóry oraz przykurczów w stawach.

Omówienie

Niewątpliwą zaletą Montgomery’ego i Underwooda [3] było wyróżnienie w latach 50. LM jako osobnej jednostki chorobowej oraz zróżnicowanie LM z obrzękiem śluzowatym (*myxedema*) związanym z patologią tarczycy oraz z twardziną. Autorzy dokonali jednak klasyfikacji choroby tylko na podstawie 3 zbadanych przypadków i w związku z tym dopiero obserwacje i wnioski Rongioletti’ego i Reborny [1] pozwoliły na pełne dostrzeżenie różnorodności i złożoności odmian tej rzadko występującej dermatozy.

Jak wspomniano wcześniej, najcięższą odmianę LM stanowi *scleromyxedema*, opisana po raz pierwszy przez Gottrona w 1954 r. [4]. Podstawowe 4 kryteria rozpoznania schorzenia stanowią: występowanie rozszanych zmian twardzinopodobnych i guzkowych, złogi mucyny, proliferacja fibroblastów i włóknienie w obrazie histopatologicznym, a także obecność monoklonalnej gammapatii przy prawidłowej funkcji tarczycy [3]. Obraz kliniczny schorzenia u opisywanej przez nas pacjentki mógł sugerować rozpoznanie tej odmiany LM (obecność guzkowych zmian skórnych, stwardniałego obrzęku kończyn, wyraźnego pogrubienia układającej się w fałdy skóry pleców), jednakże u chorej nie stwierdzono wykładników gammapatii monoklonalnej, natomiast w zakresie funkcji tarczycy potwierdzono stan eutyreozy. Ponadto w obrazie histopatologicznym wycinków skóry nie potwierdzono wyraźnej proliferacji fibroblastów i procesu włóknienia, a wręcz ujednostajnienie podścieliska tkankowego. Z kolei wykonanie odpowiednich barwień wycinków (mucykarmin, błękit alcjanu) pozwoliło na wykrycie obecności substancji mucynowej i kwaśnych mukopolisacharydów. Należy jednak zaznaczyć, że wg obserwacji Ackermana [12] w obrazie histologicznym *scleromyxedema* fibroblasty mogą być nieobecne w najwcześniejszym stadium schorzenia, a złogi mucyny są nierzadko tak dalece dominujące, że zróżnicowanie z obrzękiem śluzowatym (*myxedema*) może sprawiać pewne trudności.

Wydaje się, że opisywany przez nas przypadek można zaklasyfikować jako odmianę atypową [3] LM, mającą pośrednie cechy pozostałych form schorzenia. W literaturze można spotkać wiele doniesień opisujących ogromną róż-



Ryc. 6. Badanie histopatologiczne wycinka skóry z powłok brzusnych – dodatnie barwienie błękitem alcjanu, wykrywające wybiórczo kwaśne mukopolisacharydy mucyn

norodność takich atypowych przypadków, np. mucynoza guzkowa z towarzyszącym zespołem cieśni kanału nadgarstka i zakrzepicą żył rozpoznana jako *scleromyxedema* [13], przypadki zlokalizowanego LM, ale z towarzyszącą gammapatią [14, 15] albo opisany przez Stephensa [16] przypadek LM wykazujący cechy zarówno obwodowej przewlekłej mucynozy guzkowej (*acral persistent papular mucinosis*), jak i ulegającej samowyleczeniu skórnej mucynozy młodocianych (*self-healing juvenile cutaneous mucinosis*).

Zarówno wybór, jak i skuteczność leczenia LM zależy w dużym stopniu od jego odmiany, dlatego ustalenie prawidłowego rozpoznania ma w tym przypadku szczególnie istotne znaczenie. Należy ponownie zaznaczyć, że *scleromyxedema* stanowi odmianę przewlekłą, postępującą, najczęściej związaną ze śmiertelnymi powikłaniami narządowymi, jednakże i w tym przypadku terapia powinna być wyważona ze względu na liczne objawy niepożądane, obserwowane u niemal 30% chorych [1]. W literaturze opisywane jest zastosowanie glikokortykosteroidów, cytostatyków, interferonu α , plazmaferezy, fotoferezy, promieni X oraz szybkich elektronów, PUVA terapii (w tym tzw. *PUVA-bath* – kąpeli PUVA) [17–25]. W ostatnim czasie pojawiło się także wiele doniesień dotyczących leczenia *scleromyxedema* dożylnymi wlewami immunoglobuliny G (IVIG) jako skutecznego i przynoszącego długie okresy remisji, zarówno w zakresie obrazu klinicznego, jak i histopatologicznego [26–28]. Natomiast w leczeniu skojarzonym, jak podaje Majeski i wsp. [29], zastosowanie znajduje prednizon w formie doustnej wraz z infuzjami dożylnymi IgG. Z kolei w ostatnim doniesieniu Donato i wsp. [30] opisali dobrą skuteczność leczenia skojarzonego wysokimi dawkami melfalanu połączonego z autologicznym przeszczepem komórek pnia. Opisywane są również przypadki samowyleczeń [31]. W przypadku zlokalizowanej formy LM, a więc z zajęciem głównie skóry, rokowanie jest znacznie korzystniejsze i nierzadko żadne leczenie nie jest

wymagane [1]. Należy natomiast zwrócić szczególną uwagę na chorych reprezentujących atypowe, przejściowe formy LM, gdyż przebieg schorzenia może być nieprzewidywalny [1]. W opisanym przez nas przypadku terapia z zastosowaniem fotochemioterapii metodą PUVA przyniosła powolną poprawę, natomiast nie udało się podjąć wcześniej planowanego leczenia szybkimi elektronami. Niestety, dalsza długoterminowa ocena stanu klinicznego oraz skuteczności włączonej terapii nie była możliwa, ponieważ pacjentka nie zgłosiła się na kolejne kontrolne wizyty do tuższej kliniki dermatologii.

Piśmiennictwo

- Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 273-81.
- Braun-Falco O. *Dermatologia*. T. 2: 1216-17.
- Montgomery H, Underwood LJ. Lichen myxedematosus (differentiation from cutaneous myxedemas or mucoid states). *J Invest Dermatol* 1953; 20: 213-36.
- Gotttron HA. Scleromyxedema. *Arch Dermatol Syphilol* 1954; 199: 71-91.
- Godby A, Bergstresser PR, Chaker B, et al. Fatal scleromyxedema: report of a case and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 289-94.
- Krebs A, Muller A. Lichen myxedematosus and multiple myeloma type IgG/kappa. *Hautarzt* 1980; 31: 649-53.
- Muldrow ML, Bailin PL. Scleromyxoedema associated with IgG lambda multiple myeloma. *Cleve Clin Q* 1983; 50: 189-95.
- Jabłońska S, Majewski S. *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005: 340-1.
- Gonzales J, Palangio M, Schwartz J, et al. Scleromyxedema with dermatoneuro syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 927-8.
- Kantor GR, Bergfeld WF, Katzin WE, et al. Scleromyxedema associated with scleroderma, renal disease and acute psychosis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 879-88.
- Gabriel SE, Perry HO, Oleson GB. Scleromyxedema: a scleroderma-like disorder with systemic manifestations. *Medicine* 1988; 67: 58-65.
- Ackerman B. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases*. Williams & Wilkins, Baltimore 1997.
- Craig NM, Putterman AM, Roenigk RK, et al. Multiple periorbital cutaneous myxomas progressing to scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 928-30.
- Borradori L, Aractingi S, Blanc F, et al. Acral persistent papular mucinosis and IgA monoclonal gammopathy: report of a case. *Dermatology* 1992; 185: 134-6.
- Hardie RA, Hunter JAA, Urbaniak S, et al. Spontaneous resolution of lichen myxedematosus. *Br J Dermatol* 1979; 100: 727-30.
- Stephens CJ, Ross JS, Charles-Holmes R, et al. An unusual case of transient papular mucinosis associated with carpal tunnel syndrome. *Br J Dermatol* 1993; 129: 88-91.
- Jabłońska S, Błaszczuk M, Majewski S. Zmiany twardziniopodobne – związek z chorobami układowymi. *Przegl Dermatol* 2000; 87: 303-14.
- Pawlaczyk M, Stępień B, Bowszyc-Dmochowska M. Dwa przypadki scleromyxedema. *Przegl Dermatol* 2001; 88: 441-6.
- Rayson D, Lust JA, Duncan A, et al. Scleromyxedema: a complete response to prednisone. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 481-94.
- Harris RB, Perry HO, Kyle RA, et al. Treatment of scleromyxedema with melphalan. *Arch Dermatol* 1979; 115: 295-9.
- Macfarlane AW, Davenport A, Verbov JL, et al. Scleromyxedema – successful treatment with plasma exchange and immunosuppression. *Br J Dermatol* 1987; 117: 653-7.
- Tschen JA, Chang JR. Scleromyxedema: treatment with interferon alpha. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 303-7.
- Krasagakis K, Zouboulis CC, Owsianowski M, et al. Remission of scleromyxedema following treatment with extracorporeal photophoresis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 463-6.
- Koeppel MC, Aquilina C, Terroer G, et al. Electron-beam therapy in Arndt-Gotttron's scleromyxoedema. *Br J Dermatol* 1993; 129: 733-53.
- Farr PM, Ive FA. PUVA treatment of scleromyxedema. *Br J Dermatol* 1984; 110: 347-50.
- Rogozinski T, Błaszczuk M. Intravenous immunoglobulin therapy (IVIg) in scleromyxedema. *Przegl Dermatol* 2004; 94: 45-9.
- Wojas-Pelc A, Błaszczuk M, Glińska M, et al. Tumorous variant of scleromyxedema – successful therapy with intravenous immunoglobulins. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005; 19: 462-5.
- Kulczycki A, Nelson M, Eisen A, et al. Scleromyxoedema: treatment of cutaneous and systemic manifestations with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1276-81.
- Majeski C, Taher M, Grewal P, et al. Combination oral prednisone and intravenous immunoglobulin in the treatment of scleromyxedema. *J Cutan Med Surg* 2005; 9: 99-104.
- Donato ML, Feasel AM, Weber DM, et al. Scleromyxedema: role of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107: 463-6.
- Boffa MJ, Ead RD. Spontaneous improvement of scleromyxedema. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 157-60.