

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Een ‘kippenvel’ door bloedafwijkingen

MGUS-geassocieerde lichen myxoedematosus

R.K. Horlings¹, D.N.H. Enomoto²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, UMCG, Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Dermatologisch Centrum Isala, Zwolle

Correspondentieadres:

Rudolf K. Horlings

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Hanzeplein 1

9700 RB Groningen

Telefoon: 050-3612520

E-mail: r.k.horlings@umcg.nl

De huid wordt wel de spiegel van de ziel genoemd, maar is soms ook een spiegel van interne pathologie. Een vroeg gestelde dermatologische diagnose kan leiden tot snellere opsporing van, soms nog asymptomatische, interne problematiek. Wij beschrijven een 42-jarige vrouw met gegeneraliseerde cutane mucine afzetting, type lichen myxoedematosus. Dit is een type stapelingsziekte die vaak in associatie met paraproteïnemie gezien wordt. In dit artikel bespreken we de karakteristieke clinicopathologische kenmerken van lichen myxoedematosus, de plaats binnen de classificatie van cutane mucinosen, de associatie met paraproteïnemie en de behandelopties van dit zeldzame ziektebeeld.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 41 jarige vrouw bezocht de polikliniek derma-

tologie met sinds twee jaar bestaande huidkleurige, licht jeukende, vaste, kleine papels. De huidafwijkingen waren begonnen op de romp en de bovenbenen en later uitgebreid over het gehele lichaam, met uitzondering van de scalp. De slijmvliezen waren niet aangedaan. Hiernaast was er sinds dezelfde tijd sprake van algehele malaise met slikklachten, recidiverende keelinfecties en vermoeidheid. De patiente had geen botpijnen of gewrichtsklachten. Zij werd in het verleden twee maanden behandeld met clobetasol (Dermovate®) crème, zonder effect.

Dermatologisch onderzoek

Gedissemineerd over het gehele lichaam, met uitzondering van de scalp: multipele, deels confluerende, huid-ivoorkleurige, 2-4 millimeter grote, platte papels. Er waren geen mucosale afwijkingen en er was geen perifere lymfadenopathie (figuur 1).

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek toonde niet-afwijkende algemene chemie (lever- en nierfunctie) en normale leukocytendifferentiatie. Bij eiwitsspectrumanalyse werd een verhoogde aanwezigheid van monoclonale globulinen (M-proteïne/paraproteïnemie) gevonden. In de urine bevonden zich geen bencejoneseiwitten. Een laesionaal biopst van de bovenarm (figuur 2) toonde normaal uitrijpende, maar centraal opgebolde afgevlakte epidermis. Er was een vrij circumscript gebied met toename van mucine tussen de collageen vezels en geringe toename van fibroblasten, passend bij lichen myxoedematosus. Hematologische follow-up van de paraproteïnemie vond plaats via de afdeling Hematologie. In het



Figuur 1. Klinisch beeld met gegeneraliseerde huidkleurige 2-4 mm grote, deels confluerende papels.

beenmergbiopsie werden geen aanwijzingen voor een monoclonale plasmacelpopulatie gevonden. Het celrijke beenmergaspiraats toonde een zeer klein percentage (1%) monoclonale plasmacellen. Uitgebreid radiologisch onderzoek van het skelet liet geen Kahlerse haarden zien (geen aanwijzingen voor multipel myeloom). De labafwijkingen werden geïdentificeerd als een *monoclonale gammopathie of unknown significance* (MGUS).

Diagnose

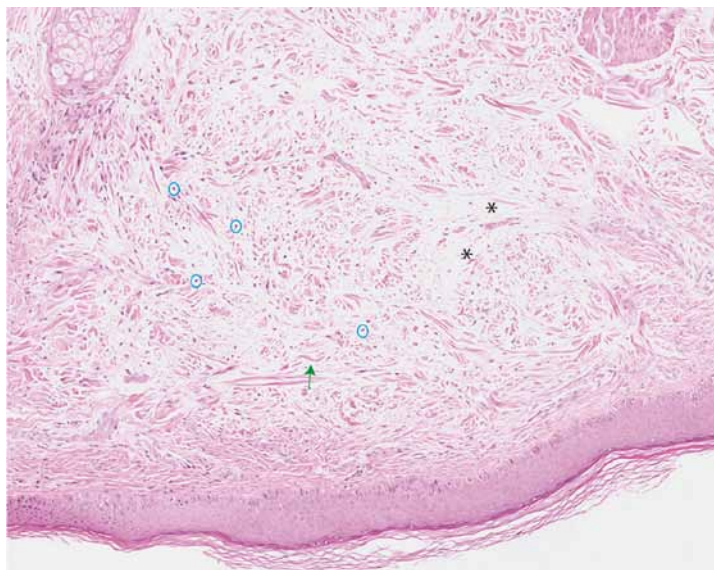
Gegeneraliseerde lichen myxoedematosus (mucinosis papulosa) in combinatie met een aspecifieke toename van plasmacellen (MGUS).

Therapie en beloop

Patiënte kreeg uitgebreide uitleg over de ziekte, het beloop en de dikwijls teleurstellende behandelopties. Er werd gestart met acitretine (Neotigason®) 100 mg. Dit werd, na twee maanden, verhoogd naar 200 mg. Hoewel de papels er mogelijk iets door afplatten, was er na twee maanden nog geen spectaculaire verbetering van het huidbeeld zichtbaar. Enkele maanden later ontwikkelde zij papilloedeem van het linkeroog, waarbij, door de oogarts, oorzakelijk een bijwerking van de acitretine werd overwogen. Deze werd zekerheidshalve gestaakt en het papilloedeem werd behandeld met enkele maanden prednisolon (tot 40 mg/dag) later i.c.m. methotrexaat (15 mg/week). Mogelijk door deze behandeling werd de gammopathie aanzienlijk verlaagd en raakten de huidafwijkingen in complete remissie. Dit is tweeënhalve jaar na het staken van de medicatie nog steeds het geval, waardoor de dermatologische controle gestopt kon worden. De gammopathie wordt jaarlijks door de hematologie vervolgd op progediëring naar een multipel myeloom. De kans hierop is ca. 1%.

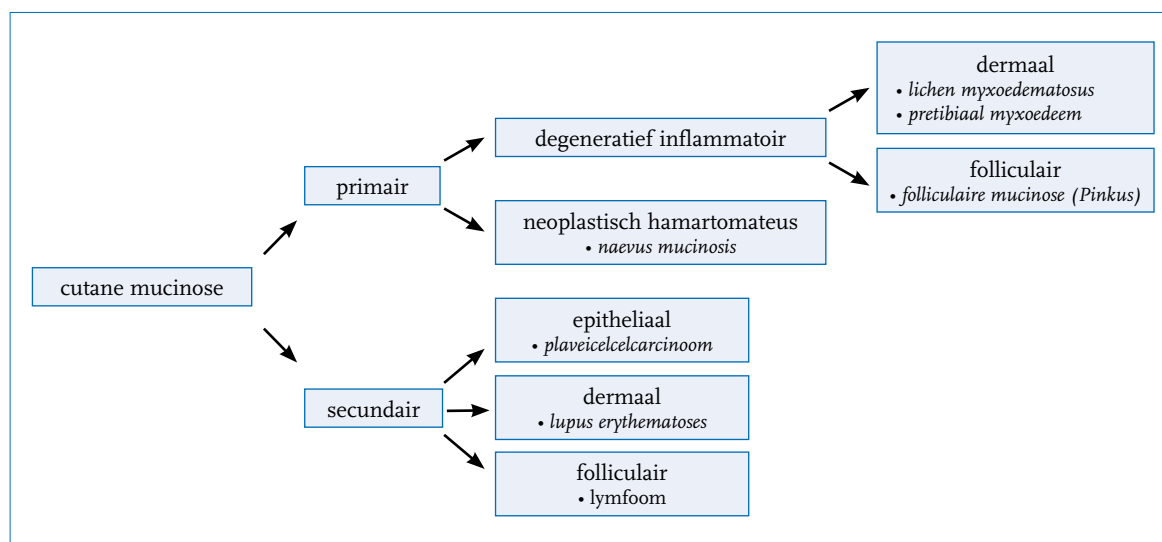
BESCHOUWING

Lichen myxoedematosus wordt gerekend tot de stapelingsziekte cutane mucinosen, waarbij er chro-



Figuur 2. Histopathologie toont normaal uitrijpende, iets afgevlakte epidermis, diffuse mucinedeposities (witte gebieden, aangeduid met zwarte asterix) en toename van het aantal fibroblasten (blauw omcirkeld) en collageen (paarse vlagachtige structuren aangeduid met groene pijl) in de dermis.

nisch en soms progressief een abnormale ophoping van mucine in de huid ontstaat.¹ Cutane mucinosen kunnen zich verschillend presenteren² en de naamgeving van verschillende ziekten in dit spectrum is gebaseerd op een clinico-pathologische beschrijving (figuur 3).³ Mucine is een component van de dermale extracellulaire matrix, dat gevormd wordt door de fibroblasten. Het is een slijmachtige substantie die bestaat uit glycosaminoglycanen (polysacchariden), vooral hyaluronzuur en in mindere mate chondroitinesulfaat en dermatansulfaat. Deze zijn sterk hydrofiel en in staat grote hoeveelheden water (tot 1000 x hun eigen gewicht) te absorberen.^{1,3,4} Bij histopathologie is mucine voor een ervaren patholoog vaak goed zichtbaar op een HE-coupe, maar het kan aangekleurd worden met alcian blue of toluidineblauw. Cutane mucinosen kunnen primair voorkomen, waarbij de mucinedepositie het belangrijkste his-



Figuur 3. Schematische onderverdeling van cutane mucinosen en enkele voorbeelden van daartoe behorende ziektebeelden.

Tabel 1. Clinico-pathologische subtypering van lichen myxoedematosus (l.m.).

gegeneraliseerd	<ul style="list-style-type: none"> • gegeneraliseerde l.m. (mucinosis papulosa) • sclerodermoïde mucinose (scleromyxoedeem)
gelokaliseerd	<ul style="list-style-type: none"> • discrete l.m. • acraal persisterende mucinosis papulosa • nodulaire mucinose

tologisch kenmerk is met klinisch onderscheiden huidbeelden. Lichen myxoedematosus, is hier een voorbeeld van, net als pretibiaal myxoedeem (bij hyperthyreoidie) en reticulair erythematoze mucinose (REM). De etiologie is niet geheel duidelijk, mogelijk speelt aanwakkeren van glycosamineglycaansynthese door immuunglobulines en/of cytokines hierbij een rol.⁵ Bij de secundaire mucinose is de histologische mucinedepositie een epifenomeen. Zo is bij lupus erythematosus de mucinedepositie een additionele bevinding naast de grensvlakontsteking. Andere voorbeelden van secundaire mucinosen zijn granuloma annulare en dermatomyositis. De primaire mucinosen kunnen verder onderverdeeld worden in degeneratieve inflammatoire en neoplastische hamartomateuze mucinosen, waarbij de eerstgenoemde nog weer gesplitst kan worden in folliculair gebonden en dermale mucinose.^{4,5}

Rongioletti et al. maken tevens een microscopische classificatie op basis van patroon (focaal-diffuus), niveau van mucinedepositie in de dermis (hoog-laag) en additionele bevindingen.⁵ Bij de focale mucinosen is de mucine begrensd en gelokaliseerd, terwijl bij diffuse mucinosen, mucine slecht begrensd interstitieel voorkomt. Bij patiënten met gegeneraliseerde lichen myxoedematosus wordt histopathologisch diffuse mucinestapeling hoog-middermaal en als additionele bevindingen een toename van fibroblasten en collageendeposities gezien (figuur 2). In 2006 maakten Rongioletti et al. een clinico-pathologische subtypering van de lichen myxoedematosus (tabel 1). In deze indeling wordt onderscheid gemaakt tussen een gelokaliseerde en gegeneraliseerde papulose soms sclerodermoïde (scleromyxoedeem) vorm. Bij overlappende of atypische kenmerken wordt gesproken van de atypische vorm.⁴

Gegeneraliseerde lichen myxoedematosus wordt veelal in samenhang gezien met monoclonale gammopathie. Bij een patiënt met een cutane mucinose dient vervolgonderzoek naar gammopathie ingezet te worden door eiwitspectrum (M-proteïnen) en urineonderzoek op monoclonale vrije lichte ketens (bence-joneseiwitten). Bij aangetoonde paraproteïnemie, wordt geadviseerd een hematoloog te consulteren voor nader onderzoek naar hematologische

maligniteiten.⁶ Hoewel de associatie met paraproteïnemie evident is, bestaat nog onduidelijkheid over de relatie. Bloedspiegels van paraproteïnemie correleren niet met de uitgebreidheid of ziekteactiviteit en van paraproteïne vrijgemaakt serum bleek in vitro nog steeds tot fibroblastenproliferatie te leiden.⁴ In onze casus is de mogelijk door prednisolon/methotrexaat geïnduceerde daling van de paraproteïnemie echter wel geassocieerd met regressie van de huidafwijkingen.

Indien er samenhang is met een erythemateuze, sclerotische, geïndureerde (olifant-achtige) huid, spreekt men van scleromyxoedeem. Deze vorm kan leiden tot acrale sclerose, een verdikt, expressieloos gezicht en beperkingen in mobiliteit en gaat soms gepaard met systemische (zelfs letale) betrokkenheid.⁷

Bij de patiënt uit beschreven casus is er gegeneraliseerde aanwezigheid van lichenoïde papels, histopathologisch diffuse mucinedeposities en een monoclonale gammopathie (MGUS), zonder sclerodermoïd. Volgens de huidige indeling van Rongioletti zou patiënte dan geclassificeerd worden als gegeneraliseerde lichen myxoedematosus (mucinosis papulosa).^{3,4} Behandelingen van dit ziektebeeld hebben vaak een teleurstellend effect. Chemotherapeutische interventies gericht op de plasmaceldyscrasie (onder andere melfalan), kunnen bij langdurig gebruik het huidbeeld verbeteren, maar kunnen zelf tot hematologische maligniteiten en sepsis leiden.⁴ Er zijn enkele anekdotische aanwijzingen van een positief en langdurig effect van intraveneuze immunoglobulinen (IVIG).^{2,8-10} Onze patiënt reageerde goed op de combinatie van langdurig prednisolon en methotrexaat die zij kreeg voor haar comorbide papiloedeem. Hoewel er behoefte is aan gerandomiseerde klinische trials voor een passende behandeling, is dit moeilijk uitvoerbaar gezien het zeldzame voorkomen van deze ziekte.

LITERATUUR

1. Hoekzema R, Canninga-van Dijk MR. Stapelingsziekten en de huid. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2009;19:71-3.
2. Conde Fernandes I, Sanches M, Velho G, Lobo I, Alves R, Selores M. Scleromyxedema vs scleredema: a diagnostic challenge. *Eur J Dermatol* 2011;21:822-3.
3. Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxoedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:273-81.
4. Rongioletti F. Lichen myxoedematosus (papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disease. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25:100-4.
5. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous mucinosis: microscopic criteria for diagnosis. *Am J Dermatopathol* 2001;23:257-67.
6. Dinkelaaren RB, Holdrinet RSG. Beleid bij paraproteïnemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:223-6.
7. Moigne M Le, Mazereeuw-Hautier J, Bonnetblanc JM, Astudillo L, D'Incan M, Bessis D, et al. Clinical characteristics, outcome of scleromyxoedema: a retrospective multicentre study. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:782-8.
8. Roque Diamantino F de E, Lopes Joao AM, Clemente



- Fidalgo AI, Taveira Lobo M de L. Treatment of scleromyxedema with intravenous immunoglobulin. *Eur J Dermatol* 2010;20:861-2.
9. Sroa N, Campbell S, Bechtel M. Intravenous immunoglobulin therapy for scleromyxedema: a case report and review of literature. *J Drugs Dermatol* 2010;9:263-5.
10. Manousaridis I, Loeser C, Goerdts S, Hassel JC. Managing scleromyxedema with intravenous immunoglobulin: acute worsening of scleromyxedema with biclonal gammopathy. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2010;19:15-9.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een 42-jarige vrouw met multiple, huidkleurige papels verspreid over haar hele lichaam. Histopathologie toont diffuse mucine deposities hoog en middenlaag en toename van het aantal fibroblasten en collageen. Clinico-pathologisch wordt de diagnose lichen myxoedematosus (mucinosis papulosa) gesteld. Labonderzoek toont, met dit ziektebeeld geassocieerde, paraproteïnemie, maar bij beenmergonderzoek is er afwezigheid van monoclonale plasmacel populatie (MGUS). Behandeling van dit ziektebeeld is moeizaam. Er is geen plaats voor topische middelen, systemische medicatie is met wisselend succes gebruikt in de vorm van orale retinoïden, ciclosporine en intraveneuze immunoglobuline (IVIG). Bij deze patiënt ontstond complete remissie na langdurige behandeling met prednisolon in combinatie met methotrexaat

TREFWOORDEN

cutane mucinose – lichen myxoedematosus – mucinosis papulosa

SUMMARY

This case report describes a 42 year old women with multiple, firm, skin-coloured papules. Histological findings show a diffuse deposit of mucin in the upper and mid reticular dermis combined with marked proliferation of fibroblasts and collagen. These clinicopathologic findings are characteristic for generalized lichen myxoedematosus (papular mucinosis). Laboratory investigations revealed abnormal paraprotein plasma-cell levels normally associated with this condition. However bone marrow examination was normal (MGUS). Treatment of this condition remains unsatisfactory. Topical therapy is of no benefit. Systemic application with cyclosporine, oral retinoids, and intravenous immunoglobulines (IVIG), have been attempted with mixed results. The overall prognosis for extensive disease is poor. This patient went into complete remission with the use of oral steroids combined with methotrexate.

KEYWORDS

cutaneous mucinosis – lichen myxoedematosus – papular mucinosis