



Meer dan rimpels ...

L. De Smet, L. Temmerman, S. Dekeyser

Een 70-jarige patiënte consulteert ons vanwege groeiende letsels ter hoogte van de polsen en handruggen. Ze heeft een toenemend huidprobleem waarbij de huid dikker en harder wordt initieel voornamelijk ter hoogte van de handen en de voeten, later ook aan de armen, het decolleté, de hals en het gelaat. Tot de jaren negentig werd ze elders onderzocht met het vermoeden van sclerodermie, doch deze diagnose kon niet worden bevestigd. Er is geen opvallende jeuk of pijn. In het verleden werd er reeds behandeld met topische corticoïden en antibiotische crèmes zonder resultaat. Ook oude systeemmedicaties zoals buflomedil (een vasoactief medicijn vroeger gebruikt voor perifere arteriële occlusieve aandoeningen), ketanserin (een antihypertensief agens met perifere vasodilerende eigenschappen) en een proefbehandeling met chloroquine en lage dosis corticoïden werden in het verleden geprobeerd, alle zonder meerwaarde. In 2012 werden elders biopten onderzocht die in het protocol specifieke, niet representatieve histologische beelden vermeldden.

Heden zien we een klinisch beeld van verdikte pasteuze rimpelige huid ter hoogte van de handruggen, fel uitgesproken op hals en decolleté, bovenarmen en onderarmen. In beperkte mate zien we dezelfde afwijkingen ter hoogte van de strekzijde van de knieën. Op de linker- en rechterhandrug zijn er erythemateuze papuleuze letsels met centrale perforatie. We merken ook enkele littekens na eerdere perforaties (figuur 1-5).

Nieuwe ruime ellipsvormige biopten werden afgenomen enerzijds van een erythemateuze papel op de handrug en anderzijds van de verdikte pasteuze huid. Het biopt van een papel op de handrug toont verlittekening met omgevende calcificaties. Histologie van een stuk verdikte huid toont talrijke krullende elastinevezels in de dermis. Een aanvullende alcianblauwkleuring toont de dermale mucinestapeling aan (*UZ Gent, prof. S. De Schepper*). Deze biopten bevestigen ons klinisch vermoeden van scleromyxoedeem (figuur 6,7).

BESPREKING

Scleromyxoedeem, ook bekend als gegeneraliseerde en sclerodermoïde lichen myxoedematosus of scleromyxoedeem van Arndt-Gottron, is een zeldzame primaire cutane mucinose gekarakteriseerd door een gegeneraliseerde, papuleuze en sclerodermoïde cutane eruptie. Het komt meestal voor bij volwassenen tussen de 30 en 80 jaar. Scleromyxedema staat los van (pretibiaal) myxoedeem bij schildklierlijden.

De pathogenese is onbekend. Een hypothese stelt dat circulerende cytokines, zoals interleukine-1, tumornecrosefactor (TNF)-alfa en *transforming-growth factor* (TGF) een rol spelen en zo glycosaminoglycaansynthese en fibroblastproliferatie in de huid stimuleren. [1,2] De aandoening wordt vaak gezien in samenhang met monoklonale gammopathie (MGUS, multipel myeloom of de ziekte van Waldenström). [3] Meerdere auteurs suggereren dat paraproteïnen zelf pathogeen zijn en fungeren

als auto-antilichamen die fibroblasten stimuleren tot proliferatie en overproductie van mucine. Deze theorie kon nog niet bevestigd worden. [4]

De huidlaesies kunnen zeer uitgebreid zijn en kenmerken zich door kleine huidkleurige of ivoorkleurige papels op voorhoofd, armen, heupen en romp. De papels zijn meestal niet groter dan enkele millimeters, maar komen voor in groepjes en kunnen samenvloeien. Ze kunnen jeukklachten geven, maar zijn meestal asymptomatisch. De omgevende huid is glimmend en geïndureerd. Diepe groeven kunnen zich vormen. Op de glabella zijn er typisch diepe longitudinale rimpels, zoals ook bij onze patiënte (figuur 5). De beharing van de wenkbrauwen, oksels en pubis kan uitgedund zijn. Als de aandoening uitgebreid is, kan er stijfheid, sclerodactylie en verminderde beweging ontstaan. In tegenstelling tot sclerodermie, zijn er geen teleangiëctasieën of calcinosis.

Naast de huidafwijkingen kunnen er ook enkele extracutane verschijnselen optreden; zoals proximale myopathie, neuropathie, polyarthritis, aperistaltiek van de oesofagus en heesheid. Ook oogafwijkingen kunnen voorkomen. Deze verschijnselen kunnen te wijten zijn aan deposities van glycosaminoglycanen of mucine. De meest voorkomende extracutane manifestaties zijn neurologische (30% van de patiënten), reumatologische (25% van de patiënten) en cardiale afwijkingen (22% van de patiënten). [3]

Scleromyxoedeem is geassocieerd met paraproteïnemie. De monoclonale gammopathie is meestal voor immunoglobuline G (IgG) met een predominantie van lambda lichte ketens. [3] Scleromyxoedema zonder paraproteïnemie, zoals bij onze patiënte, wordt beschouwd als een atypische vorm van de ziekte. [5] Het behandelen van een eventuele aanwezige paraproteïnemie is gunstig voor het beloop van de aandoening.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AZ Maria Middelaars, Gent, België



Figuur 1. Klinische foto linkerhand vóór behandeling.



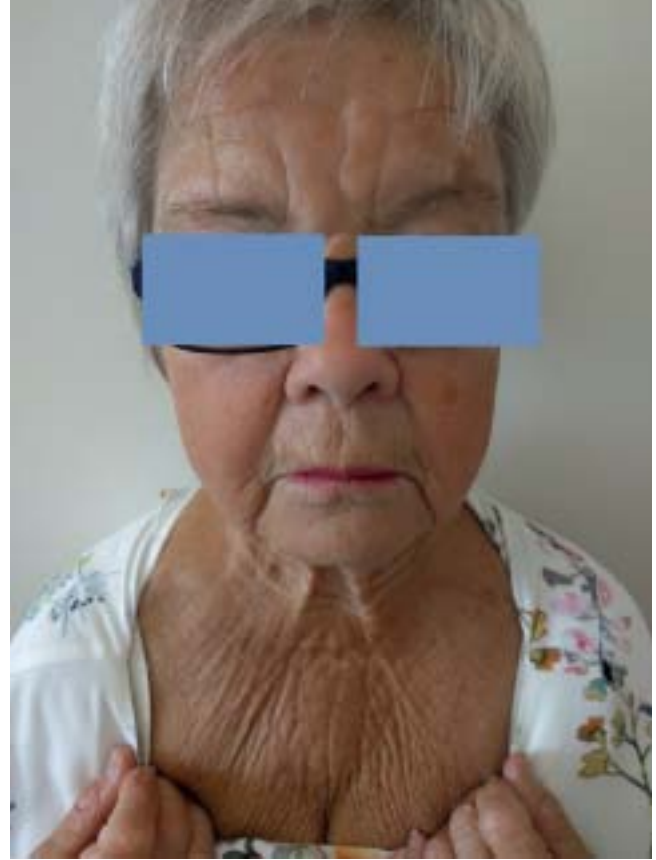
Figuur 2. Klinische foto rechterhand vóór behandeling.



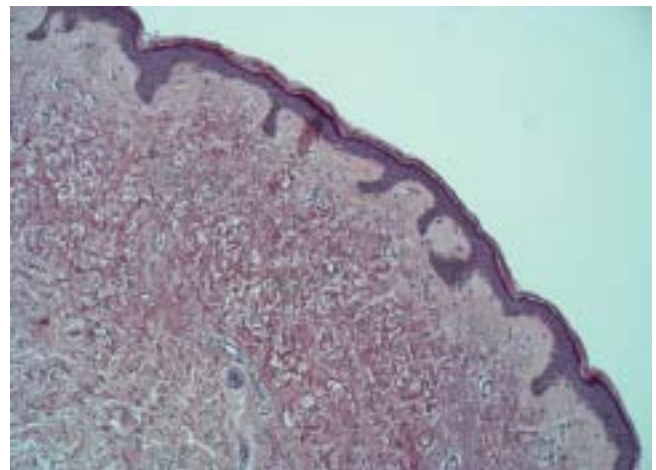
Figuur 3. Perforerende huidletsels op de handen vóór behandeling.



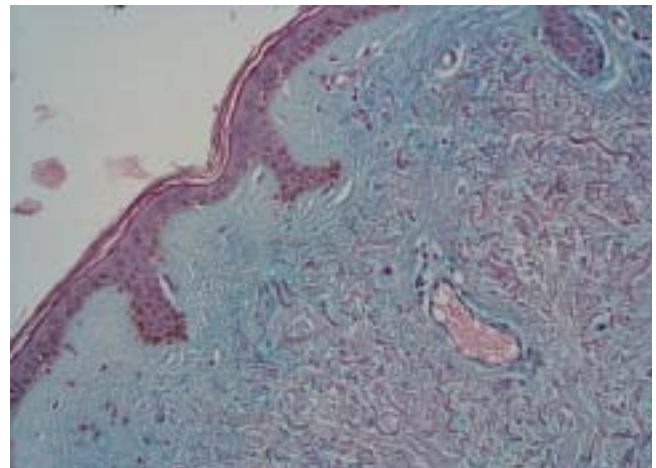
Figuur 4. Pasteuze verdikte rimpelige huid op het decolleté vóór behandeling.



Figuur 5. Klinische foto gelaat: diepe rimpels, typisch ook op de glabella.



Figuur 6. Histologie (HE 10x): vrij talrijke wat krullende elastinevezels in de dermis. De collageenbundels lijken een nog normaal voorkomen te hebben doch liggen vrij wijd uit elkaar.



Figuur 7. Histologie (alcian-blauwkleuring 20x): aanvullende alcian-blauwkleuring bevestigt de mucinestapeling dermaal.

De histologie bij scleromyxoedeem wordt gekenmerkt door de volgende microscopische kenmerken: [6]

- Depositie van mucine, dit kan worden bevestigd op alcianblauwkleuring.
- Toename van collageendepositie.
- Proliferatie van onregelmatig geschikte fibroblasten.

De diagnose van scleromyxoedeem is dus gebaseerd op volgende clinicopathologische criteria [7]:

- Gegeneraliseerde, papulaire en sclerodermoïde eruptie.
- Microscopische triade inclusief mucinedepositie, fibrose en fibroblastproliferatie.
- Monoclonale gammopathie.
- Afwezigheid van schildklierlijden.

Er zijn wel enkele casereports die een associatie aantonen van scleromyxoedeem met hashimotothyreoiditis en hypothyreoïdie. [8,9] Bovenstaande richtlijnen gesuggereerd door Rongioletti en Rebora uit 2001 moeten mogelijk herzien worden.

Het is dus raadzaam om naast een eiwitelektroforese ook steeds de schildklierfunctie na te gaan aan de hand van een bloedonderzoek.

Er is geen specifieke behandeling die effectief of curatief werkt. Er zijn weinig data omtrent de beste behandeling, mede gezien de zeldzaamheid en omdat de pathogenese onvolledig bekend is. Intraveneuze immunoglobulines (IVIG) worden beschouwd als eerstelijnsbehandeling. Wanneer IVIG niet mogelijk zijn, kan gestart worden met systemische corticoiden en thalidomide. [3] Bij heel ernstige en therapieresistente aantasting zijn bortezomib (Velcade®), dexamethason, autologe stamceltransplantatie en melfalan (chemotherapie om de onderliggende plasmacelprolifererende ziekte te behandelen) beschreven. Behandeling met melfalan is echter geassocieerd met toxische bijwerkingen en wordt niet meer aangeraden. [4] Casereports documenteren beterschap bij behandeling met topische corticoiden, ultraviolet A1 (UVA1) of psoralenen plus ultraviolet A (PUVA) fotherapie, isotretinoïne, acitretine, hydroxychloroquine, ciclosporine en methotrexaat. [10-14]

TERUG NAAR DE CASUS

Bij onze patiënte kon een uitgebreid bloed- en urineonderzoek (met Bence Jones elektroforese, schildkliertesten, eiwitdosering en microalbuminebepaling) geen afwijkingen aantonen. We deden een jaarlijks bloedonderzoek om een vroege vorm van paraproteïnemie op te sporen. Onze patiënte heeft anamnestisch en klinisch geen symptomen die wijzen op extracutane ziekte.

Een behandeling met PUVA-lichtbehandeling werd opgestart 2x/week met gunstige resultaten. Er werd opgehoogd tot een maximum dosis van 8,5J en een totale dosis van 360,5J. Er is een duidelijke verbetering op de sclerose. De huid voelt soepeler aan, waardoor toename van comfort voor de patiënte (figuur 8) Na 52 sessies werd gezien de gunstige status en het fototype van de patiënte (fototype 2) een tijdelijke therapiestop ingelast. Enkele verkalkte papels ter hoogte van de handruggen



Figuur 8. Klinische foto rechterhand na PUVA-behandeling.

werden met ablatieve CO₂-laser succesvol behandeld. Tot op heden wordt de huid enkel intensief gehydrateerd. Er is initieel een driemaandelijks en nadien een zesmaandelijks klinische follow-up van de patiënte met blijvend gunstig resultaat. Een jaarlijkse bloedafname wordt verricht voor het opsporen van eventuele monoclonale gammopathie. Tot op heden zijn er geen afwijkingen in het laboratoriumonderzoek gevonden.

We beschrijven een zeldzame casus van scleromyxoedeem, waarbij de aandoening pas laattijdig na een 30-tal jaar herkend werd. Het kan belangrijk zijn geregeld nieuwe grotere weefselbiopten te onderzoeken om tot een diagnose te komen. Vroegtijdige diagnose met opsporen van eventuele comorbiditeiten is immers nodig.

Daarnaast beschrijven we een succesvolle behandeling met PUVA-fotherapie, waarvan in de literatuur bij scleromyxoedeem slechts enkele casereports werden gerapporteerd.

LITERATUUR

1. Rongioletti R, Rebora A. Mucinosis. In: *Dermatology*, 3rd ed, Bologna J, Jorizzo J, Schaffer JV, et al. Philadelphia: Elsevier, 2012;1:687.
2. Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR. Scleromyxedema. *Clin Dermatol* 2006;24:493.
3. 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(1):66-72.
4. Atzori I, Ferrelli C, Rongioletti F. New insights on scleromyxedema. *J Scleroderma Relat Disord* 2019;4(2):118-26.
5. Bulhões A, Cunha P, Lopes Pinto C, et al. Scleromyxedema: clinical diagnosis and autopsy findings. *An Bras Dermatol* 2016;91(5 Suppl 1):48-50.
6. Rongioletti F, Merlo G, Carli C, et al. Histopathologic characteristics of scleromyxedema: a study of a series of 34 cases. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1194.
7. Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol*

2001;44(2):273-81.

8. Oleksander P, Olga P, Anatoliy D, Kseniia T. A case of autoimmune polyglandular syndrome type 2 associated with atypical form of scleromyxedema. *Ethiop J Health Sci* 2016;26(5):503-7.
9. 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(1):64-70.
10. Reynolds NJ, Collins CM, Burton JL. Discrete papular mucinosis responding to intralesional and topical steroids. *Arch Dermatol* 1992;128:857.
11. Hisler BM, Savoy LB, Hashimoto K. Improvement of scleromyxedema associated with isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:854.
12. Saigoh S, Tashiro A, Fujita S, et al. Successful treatment of intractable scleromyxedema with cyclosporin A. *Dermatology* 2003;207:410.
13. Helfrich DJ, Walker ER, Martinez AJ, Medsger TA Jr. Scleromyxedema myopathy: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1988;31:1437.
14. Brenner M, Herzinger T, Berking C, et al. Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:157.

SAMENVATTING

Scleromyxoedeem, ook bekend als gegeneraliseerde en sclerodermoïde lichen myxoedematosus of scleromyxoedeem van Arndt-Gottron, is een zeldzame primaire cutane mucinose gekarakteriseerd door een gegeneraliseerde, papuleuze en sclerodermoïde cutane eruptie. De aandoening wordt vaak gezien in samenhang met monoklonale gammopathie (MGUS, multipel myeloom of de ziekte van Waldenström).

De diagnose is gebaseerd op de volgende clinicopathologische criteria:

- Gegeneraliseerde, papulaire en sclerodermoïde eruptie.
- Microscopische triade inclusief mucinedepositie, fibrose en fibroblastproliferatie.
- Monoclonale gammopathie.
- Afwezigheid van schildklierlijden.

Systemische verschijnselen zijn zeldzaam, maar komen wel voor, zoals proximale myopathie, neuropathie, polyarthritis, aperistaltiek van de oesofagus en heesheid. We beschrijven een zeldzame casus van scleromyxoedeem, waarbij de aandoening pas na een dertigtal jaren herkend werd. Het kan belangrijk zijn geregeld nieuwe grotere weefselbiopten te onderzoeken om tot een diagnose te komen en zo tijdig eventuele comorbiditeiten op te sporen. Daarnaast beschrijven we een succesvolle behandeling met PUVA-fototherapie, waarvan in de literatuur bij scleromyxoedeem slechts enkele casereports werden gerapporteerd.

TREFWOORDEN

scleromyxoedeem – cutane mucinose – PUVA-fototherapie

SUMMARY

Scleromyxedema, also known as a generalized papular and sclerodermoid form of lichen myxoedematosus or Arndt-Gottron disease, is a primary cutaneous mucinosis characterized by a generalized, papular and sclerodermoid eruption. It is an uncommon disease which is associated with monoclonal gammopathy and systemic manifestations.

The diagnosis of scleromyxedema is based upon the following clinicopathologic criteria:

- Generalized, papular and sclerodermoid eruption.
- Microscopic triad, including mucin deposition, fibrosis, and fibroblast proliferation.
- Monoclonal gammopathy.
- Absence of thyroid disorder.

Systemic manifestations may involve the cardiovascular, gastrointestinal, pulmonary, musculoskeletal or nervous system. We describe a rare case of scleromyxedema which was diagnosed only after 30 years. Repeated biopsies can be necessary to confirm the diagnosis. Early diagnosis is important because of the possibility of systemic disease which may lead to significant morbidity and mortality. We describe a successful treatment with PUVA phototherapy, which has only rarely been reported in literature.

KEYWORDS

scleromyxedema – cutaneous mucinosis – PUVA phototherapy

Gemelde (financiële) belangenverstregeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Lien De Smet

E-mail: lien.desmet@azmmsj.be