Διάχυτες δερματικές βλεννινώσεις

ΑΝΝΑ ΡΟΖΑΚΟΥ
Ειδικευόμενη Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

Οι δερματικές βλεννινώσεις αποτελούν μια σύνθετη ομάδα από δερματολογικές ασθένειες με εντοπισμένη, θυλακική ή διάχυτη νόσο. Οι διάχυτες δερματικές βλεννινώσεις είναι άξιες προσοχής όχι μόνο λόγω των δερματικών τους εκδηλώσεων, αλλά και λόγω των αναρίθμητων συστηματικών τους εκδηλώσεων. Η διάγνωση και η διαφοροδιάγνωση του σκληροιδήματος, του σκληρομυξοιδήματος, της δικτυοειδούς ερυθηματώδους βλεννίνωσης (ΔΕΒ), του γενικευμένου μυξοιδήματος του υποθυρεοειδισμού και του προκνημιαίου μυξοιδήματος του υπερθυρεοειδισμού είναι μείζονος σημασίας για τον κλινικό δερματολόγο. Λόγω της μεγάλης ποικιλίας των σχετιζόμενων με τις δερματικές βλεννινώσεις συστηματικών εκδηλώσεων, μερικές από τις οποίες συνοδεύονται από σημαντική θνητότητα και θνησιμότητα, η σωστή διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας για την αναγνώριση και την κατάλληλη αντιμετώπισή τους.

Οι δερματικές βλεννινώσεις είναι μια ετερογενής ομάδα ασθενειών τις οποίες χαρακτηρίζει η εναπόθεση ποικίλων ποσοτήτων βλεννίνης στο χόριο. Η βλεννίνη, ένας όξινος πολυσακχαρίτης που παράγεται από ινοβλάστες, αποτελείται από υαλουρονικό οξύ δεσμευμένο με ηπαρίνη και θειική χονδροϊτίνη. Αυτές οι ασθένειες χαρακτηρίζονται από την εναπόθεση ποικίλων ποσοτήτων βλεννίνης, ενώ μερικές συνοδεύονται και από πολλαπλασιασμό ινοβλαστών. Οι δερματικές βλεννινώσεις κατατάσσονται ως εντοπισμένες, θυλακικές ή διάχυτες:

Εντοπισμένες
- Δερματική βλεννίνωση παιδικής ηλικίας
- Δερματική εντοπισμένη βλεννίνωση
- Βλεννοειδής κύστη (ή βλεννώδης κύστη)
- Αυτοϊώμενη νεανική δερματική βλεννίνωση
- Βλατιδώδης βλεννίνωση (εντοπισμένος μυξοιδηματικός λειχήνας)
- Επίμονη βλατιδώδης βλεννίνωση των άκρων
- Βλατιδώδεις και οζώδεις βλεννινώσεις του ερυθηματώδη λύκου

Θυλακικές
- Θυλακική βλεννίνωση

Διάχυτες
- Σκληροίδημα
- Σκληρομυξοίδημα
- Δικτυοειδής ερυθηματώδης βλεννίνωση (ΔΕΒ)
- Γενικευμένο μυξοίδημα
- Προκνημιαίο μυξοίδημα

Αυτές οι ασθένειες διαφέρουν από τις τοπικές βλεννινώσεις λόγω της ευρύτερης δερματικής συμμετοχής, της συστηματικής εναπόθεσης βλεννίνης με επακόλουθη δυσλειτουργία οργάνων και της παρουσίας εξωδερματικής νόσου μη σχετιζόμενης με εναπόθεση βλεννίνης. Το άρθρο αυτό ασχολείται με την ανασκόπηση των διάχυτων δερματικών βλεννινώσεων.

Σκληροίδημα

Κλινικές εκδηλώσεις

Το σκληροίδημα χαρακτηρίζεται από εναπόθεση βλεννίνης που οδηγεί σε χρόνια, διάχυτη διήθηση του υποδόριου ιστού. Το δέρμα έχει μια ξυλώδη, μη καταλείπουσα εντύπωμα σκλήρυνση και με το τσίμπημα κατά την ψηλάφηση ρυτιδώνεται (ζαρώνει) μόνο η επιδερμίδα. Η νόσος συνήθως εμφανίζεται αιφνίδια κατά την πάροδο εβδομάδων, συμμετρικά στον τράχηλο, στο πρόσωπο, στο άνω τμήμα του κορμού, στα άνω άκρα και περιστασιακά στο κάτω τμήμα του κορμού και στα εγγύς κάτω άκρα. Οι πάσχουσες περιοχές είναι οιδηματώδεις και διηθημένες αλλά χωρίς άλγος ή κνησμό. Οι ασθενείς προσέρχονται συνήθως παραπονούμενοι για σκληρία δέρματος ή για μειωμένου εύρους κινητικότητα κεφαλής και τραχήλου.

Η πρώτη υποομάδα σκληροιδήματος εμφανίζεται μέρες ή μήνες μετά από μια προηγηθείσα ιογενή ή βακτηριδιακή λοίμωξη. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν, στο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της λοίμωξης και της έναρξης πάχυνσης του δέρματος, μη-ειδικά ευρήματα όπως μυαλγίες, κακουχία και αρθραλγίες αν και οι περισσότεροι είναι ασυμπτωματικοί. Αυτή η υποομάδα αριθμεί τους περισσότερους από τους παιδιατρικούς ασθενείς με σκληροίδημα και δείχνει 2:1 υπεροχή γυναικών.

Η δεύτερη υποομάδα σκληροιδήματος είναι αυτή στην οποία συνυπάρχει μονοκλωνική γαμμαπάθεια. Έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις σκληροιδήματος με μονοκλωνική γαμμαπάθεια, πολλαπλούν μυέλωμα και άλλες ασθένειες που ανήκουν στην ευρύτερη ομάδα των δυσκρασιών των πλασματοκυττάρων, όπως το έρπον μυέλωμα (smoldering) και η μακροσφαιριναιμία Waldenstrom's. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η παραπρωτεϊναιμία είναι από IgG ανοσοσφαιρίνη, με κυριαρχούσες τις κ αλυσίδες. Οι Daoud et al εξέτασαν αρκετές δερματολογικές νόσους που σχετίζονται με μονοκλωνική γαμμαπάθεια (πολλαπλούν μυέλωμα ή μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας) και τις κατέταξαν σε 4 ομάδες:

Ομάδα I: ασθένειες που προκύπτουν από τη μονοκλωνική γαμμαπάθεια, όπως η νόσος βαρέων αλύσεων και η αμυλοείδωση.

Ομάδα II: δερματικές ασθένειες με υψηλή συσχέτιση (>50%) με παραπρωτειναιμία (το σκληροίδημα και το σκληρομυξοίδημα εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία).

Ομάδα III: ασθένειες συσχετιζόμενες με παραπρωτεϊναιμίες σε μελέτες ασθενών στηριζόμενες περισσότερο στο ιστορικό παρά σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμασίες (anecdotal reports).

Ομάδα IV: συμπτώματα και επιπλοκές σχετιζόμενα με μονοκλωνικές γαμμαπάθειες αλλά όχι ειδικά για αυτές, όπως πορφυρία και κνησμός. Η αιτιολογική συσχέτιση μονοκλωνικής γαμμαπάθειας και δερματικής νόσου είναι άγνωστη. Λόγω της έντονης συσχέτισης σκληροιδήματος και μονοκλωνικής γαμμαπάθειας, προτείνεται να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με σκληροίδημα ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού για τον αποκλεισμό συνυπάρχουσας μονοκλωνικής γαμμαπάθειας και ιδιαίτερα πολλαπλού μυελώματος. Η μονοκλωνική γαμμοαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας θεωρείται προκακοήθης κατάσταση και παράγοντας κινδύνου για πολλαπλούν μυέλωμα. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε ποσοστό έως και 29% των ασθενών με μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας, αυτή μπορεί να εξελιχθεί σε πολλαπλούν μυέλωμα. Οι ασθενείς στους οποίους διαπιστώνεται μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας, δηλαδή μια μονοκλωνική γαμμαπάθεια που δεν πληροί τα κριτήρια για πολλαπλούν μυέλωμα, θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την έγκαιρη διάγνωση της εξέλιξης της νόσου.

Η τρίτη υποομάδα σκληροιδήματος συνοδεύεται από χρόνιο σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς είναι συνήθως παχύσαρκοι άνδρες, άνω των 40 ετών, με σοβαρές αγγειακές επιπλοκές λόγω του διαβήτη. Αυτή η μορφή της νόσου διαγράφει μία χρόνια αλλά σταθερή πορεία και συνοδεύεται από ποικίλη συστηματική συμμετοχή.

Το συστηματικό σκληροίδημα είναι λιγότερο συχνό. Τα πολλαπλά συστηματικά ευρήματα περιλαμβάνουν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, πλευριτική, περικαρδιακή και περιτοναϊκή συλλογή και συμμετοχή παρωτίδων, γλώσσας και οφθαλμών. Άλλες αναφερόμενες συστηματικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν το μυελό των οστών, τα περιφερικά νεύρα, τους σιελογόνους αδένες, τους σκελετικούς μυς και τον καρδιακό μυ.

Η καρδιοπάθεια, που μπορεί να είναι σοβαρή, εκδηλώνεται με ταχυκαρδίες, διαστολικό φύσημα, επιμήκυνση του QT διαστήματος, αλλοιώσεις του ST τμήματος και του κύματος T, ακόμα και με καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτές οι αλλοιώσεις πιθανολογείται ότι προκαλούνται από την εναπόθεση βλεννίνης στα όργανα στόχους καθώς υποστρέφουν με τη λύση των δερματικών βλαβών.

Ιστολογία

Στο σκληροίδημα, η επιδερμίδα δεν επηρεάζεται, ενώ το χόριο παχύνεται και εμφανίζει το χαρακτηριστικό οίδημα και διαχωρισμό των δεσμίδων κολλαγόνου με εναπόθεση διαφόρων ποσοτήτων βλεννίνης μεταξύ τους. Δεν παρατηρείται αύξηση του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών στην υπερπλασία κολλαγόνου. Επιπρόσθετα, παρόλο που παροδικό ερύθημα ή υπεραιμία και γενικευμένη υπερμελάγχρωση έχουν αναφερθεί, δεν έχει ακόμα επιδειχθεί συμμετοχή φλεγμονωδών κυττάρων ή μελανινοκυττάρων.

Αιτιολογία

Η αιτιολογία των δερματικών βλεννινώσεων δεν είναι αποσαφηνισμένη. Αυτό ισχύει και για το σκληροίδημα του οποίου η αιτιολογία είναι άγνωστη. Αρκετοί ερευνητές έχουν καταλήξει στο ότι ένας βιοσυνθετικά ενεργοποιούμενος φαινότυπος ινοβλάστη μάλλον εμπλέκεται στις δερματικές αλλοιώσεις του σκληροιδήματος. Συνοψίζοντας, καθώς η παραπρωτεϊναιμία δεν είναι σταθερό εύρημα κατά την αρχική εκτίμηση του σκληροιδήματος, συμπεραίνουμε ότι δεν είναι ο εκλυτικός παράγοντας των αλλοιώσεων που παρατηρούνται στο χόριο, αλλά ότι αντιπροσωπεύει μια χρόνια ανοσολογική διέγερση, η οποία μπορεί να είναι ένας από τους παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου.

Θεραπεία και πρόγνωση

Πολλές θεραπείες έχουν αξιολογηθεί συμπεριλαμβανομένων των συστηματικών κορτικοστεροειδών, των μη-στεροειδών ανοσοκατασταλτικών, των αντιβιοτικών, των θυρεοειδικών ορμονών, του εκχυλίσματος της υπόφυσης (pituitary extract), της ινωδολυτικής αγωγής, της φυσιοθεραπείας και της υαλουρονιδάσης. Δυστυχώς, αυτές οι θεραπείες είχαν μικρή επιτυχία και η εφαρμογή τους στο σκληροίδημα δεν έχει μελετηθεί με κλινικές δοκιμές ούτε έχει επιβεβαιωθεί από ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η θεραπεία συνήθως περιορίζεται στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου και περιλαμβάνει τη χρήση αντιβιοτικών για προηγηθείσες λοιμώξεις, κυρίως αυτές από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο, τη φυσιοθεραπεία για περιορισμό δημιουργίας συνολκών, την καλή διατροφή και την παραπομπή ασθενών με καρδιολογικές εκδηλώσεις σε καρδιολόγο. Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε νέες εν δυνάμει θεραπείες, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η κυκλοσπορίνη, η επιφανειακή ολόσωμη ακτινοβολία με δέσμη ηλεκτρονίων, η εξωσωματική φωτοαφαίρεση και η PUVA. Η πρόγνωση του σκληροιδήματος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συνοδό νόσο. Το σκληροίδημα που σχετίζεται με λοίμωξη έχει την πιο καλοήθη πορεία, με αυτόματη υποχώρηση μεταξύ 6 μηνών και 2 ετών στους περισσότερους ασθενείς. Περιστατικά σχετιζόμενα με σακχαρώδη διαβήτη έχουν πτωχότερη πρόγνωση, αν και αυτή εξαρτάται άμεσα από τον έλεγχο του διαβήτη και των αγγειακών επιπλοκών του. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα σε αυτή την υποομάδα φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με άλλους παράγοντες όπως η παχυσαρκία, οι καρδιολογικές εκδηλώσεις και η νεφρική ανεπάρκεια. Περιστατικά που συνοδεύονται από μονοκλωνική γαμμαπάθεια τείνουν να διαγράφουν μια χρόνια και μερικές φορές επιδεινούμενη πορεία. Στην περίπτωση που η νόσος εξελιχθεί σε πολλαπλό μυέλωμα, η πορεία της ακολουθεί αυτή του μυελώματος με πτωχή συνήθως έκβαση. Η μέση επιβίωση των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα

είναι 3 χρόνια.

Σκληρομυξοίδημα

Κλινικές εκδηλώσεις

Το σκληρομυξοίδημα, που είναι επίσης γνωστό ως γενικευμένος μυξοιδηματικός λειχήνας, δεν θα πρέπει να συγχέεται με τον εντοπισμένο μυξοιδηματικό λειχήνα ή τη βλατιδώδη βλεννίνωση. Χαρακτηρίζεται από εναπόθεση βλεννίνης, όπως και το σκληροίδημα, αλλά και από σημαντικό πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών.

Οι Rongioletti και Rebora χώρισαν το μυξοιδηματικό λειχήνα σε δύο κλινικές υποκατηγορίες: το γενικευμένο (σκληρομυξοίδημα) και το εντοπισμένο (βλατιδώδης βλεννίνωση). Το σκληρομυξοίδημα περιλαμβάνει τα ακόλουθα: (1) γενικευμένο βλατιδώδες και σκληροδερμοειδές εξάνθημα, (2) εναπόθεση βλεννίνης, ίνωση και πολλαπλασιασμό ινοβλαστών, (3) μονοκλωνική γαμμαπάθεια και (4) απουσία θυρεοειδικής νόσου. Η βλατιδώδης βλεννίνωση ορίζεται ως ένα βλατιδώδες, οζώδες ή συρρέον σε πλάκες εξάνθημα με εναπόθεση βλεννίνης και με ποικίλο πολλαπλασιασμό ινοβλαστών, χωρίς μονοκλωνική γαμμαπάθεια ή θυρεοειδοπάθεια.

Το σκληρομυξοίδημα εμφανίζεται συνήθως σε μέσης ηλικίας ενήλικες, ανεξαρτήτως φύλου, σαν ένα γενικευμένο εξάνθημα που αποτελείται απο μικρές, κηροειδούς σύστασης βλατίδες που βρίσκονται σε μικρές μεταξύ τους αποστάσεις και συχνά σε γραμμοειδή διάταξη. Αυτές οι βλατίδες, που έχουν διάμετρο 2-3mm, απαντώνται συχνότερα στο πρόσωπο, στο λαιμό, στους άπω βραχίονες και στα χέρια, με ελεύθερες βλαβών τις παλάμες, το κρανίο και τους βλεννογόνους. Το εγγύς προς τη βλάβη δέρμα μπορεί να είναι στίλβον όπως στη σκληροδερμία, χωρίς όμως τηλαγγειεκτασίες και ασβέστωση. Στις πάσχουσες περιοχές μπορεί να υπάρχει ερύθημα, οίδημα και καφεοειδής δυσχρωμία, ενώ συχνά συνυπάρχει έκπτωση φρυδιών και τριχώματος εφήβαιου και μασχαλών. Όπως και στο σκληροίδημα, οι πάσχουσες περιοχές συνήθως δεν είναι κνησμώδεις αν και έχει αναφερθεί έντονος κνησμός και τα αρχικά συμπτώματα είναι πιθανότερο να σχετίζονται με σκληρία δέρματος και μειωμένο εύρος κινητικότητας, ιδιαίτερα γύρω από τις αρθρώσεις και το στόμα. Ένα σύμπτωμα τόσο συχνό όσο και χαρακτηριστικό αυτών των ασθενών είναι η αδυναμία αφαίρεσης της τεχνητής οδοντοστοιχίας τους, λόγω περιστοματικής σκληρίας και ακαμψίας χεριών. Άλλα ιδιαίτερα ευρήματα είναι το λεόντιο προσωπείο, λόγω της διάχυτης εναπόθεσης βλεννίνης στο πρόσωπο και της έντονης συμμετοχής του μεσόφρυου που έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό βαθέων, επιμήκων αυλάκων. Η πάχυνση του δέρματος με κεντρική εμβύθιση στις εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις περιγράφεται ως το σημείο ντόνατ. Η παραπρωτειναιμία που σχετίζεται με το σκληρομυξοίδημα απαντάται σε 82% των ασθενών και ειναι κυρίως IgG λ γαμμαπάθεια. Όπως και στο σκληροίδημα, υπάρχει συσχέτιση με πολλαπλούν μυέλωμα και μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, αλλά επιπρόσθετα και με άλλες αιματολογικές κακοήθειες συμπεριλαμβανομένων λεμφωμάτων Hodgkin's, non-Hodgkin's και λευχαιμίας.

Παρόλο που η συσχέτιση της μονοκλωνικής γαμμαπάθειας με το σκληρομυξοίδημα είναι μεγαλύτερη από ό,τι με το σκληροίδημα, η μονοκλωνική γαμμαπάθεια είναι συνήθως αδιευκρίνιστης σημασίας και τα περιστατικά σχετιζόμενου πολλαπλού μυελώματος λίγα. Συνιστάται όμως και για αυτούς τους ασθενείς η περιοδική αξιολόγηση της παραπρωτεϊναιμίας για την περίπτωση εξαλλαγής της νόσου σε πολλαπλούν μυέλωμα.

Οι συστηματικές εκδηλώσεις είναι ευρείες. Από τη συμμετοχή κεφαλής και τραχήλου προκύπτει δυσφαγία, ρινική παλινδρόμηση και συχνά περιορισμός κινήσεων μάσησης. Συμμετοχή του λάρυγγα έχει αναφερθεί με αλλοίωση της μορφολογίας και της κινητικότητας της επιγλωττίδας και των φωνητικών χορδών, με αποτελέσμα βράγχος φωνής και αυξημένο κίνδυνο εισρόφησης και συνοδού πνευμονίας. Η επικοινωνία του ασθενούς μπορεί να μειώνεται λόγω μειωμένου εύρους στοματικής οπής και λόγω συμμετοχής του λάρυγγα. Πάχυνση των βλεφάρων οδηγεί σε εκτρόπιο και λαγόφθαλμο.

Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών αναπτύσσει αδυναμία των εγγύς μυών, με αύξηση μυϊκών ενζύμων και ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα συμβατά με φλεγμονώδη μυοπάθεια. Όμως, μόνο σε 2% των ασθενών έχει βρεθεί εναπόθεση βλεννίνης στους μυς. Διάφορες αρθρικές εκδηλώσεις απαντώνται συμπεριλαμβανομένων αρθραλγιών, μεταναστευτικής αρθρίτιδας, οροαρνητικής πολυαρθρίτιδας και συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα.

Το περιφερικό νευρικό σύστημα συμμετέχει με την εκδήλωση περιφερικών νευροπαθειών, που μπορεί να προηγούνται ή να ακολουθούν τα δερματικά ευρήματα. Σοβαρότερα είναι τα διάφορα ευρήματα που έχουν αναφερθεί από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως απώλεια μνήμης, ίλιγγος, προβλήματα βάδισης, παροδική αφασία, δυσαρθρία, παραισθήσεις, επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση και κώμα. Η σκληρομυξοιδηματώδης εγκεφαλοπάθεια και το κώμα, που συνήθως ακολουθούν μια πρόδρομη γριποειδή συνδρομή με αδυναμία, κακουχία και ποικίλες δερματικές εξάρσεις, σχετίζονται συχνά με οξεία ψύχωση και μπορεί να αποβούν μοιραία. Οι River at al ονόμασαν δερματονευρολογικό σύνδρομο την τριάδα συμπτωμάτων που περιλαμβάνει υψηλό πυρετό, επιληπτικές κρίσεις τύπου grand mal και κώμα. Σύγχρονο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ή αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν παρουσιάζουν αποδείξεις εστιακής νόσου, παρόλο που υπάρχουν ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αλλοιώσεις, όπως διάχυτη καθυστερημένη αγωγιμότητα σε ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων. Η εναπόθεση βλεννίνης ή ανοσοσφαιρινών στον εγκέφαλο δεν έχει αποδειχθεί, παρά τα ευρήματα εστιακής απομυελίνωσης, γλοίωσης, εγκεφαλικού οιδήματος και αυξημένης πρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Ειδικά πνευμονολογικά και στεφανιαία ευρήματα είναι δύσκολο να εδραιωθούν, ενώ τα γαστρεντερικά και νεφρικά ευρήματα είναι επίσης μη ειδικά. Εναπόθεση βλεννίνης στην κάψα του Bowman, στον περιαγγειακό συνδετικό ιστό και στις νεφρικές θηλές έχουν ως αποτέλεσμα νεφρική νόσο τύπου σκληροδερμίας. Μια ενδιαφέρουσα πρόσφατη μελέτη περιγράφει 15 ασθενείς σε αιμοκάθαρση που αργότερα ανέπτυξαν δερματική νόσο τύπου σκληρομυξοιδήματος. Σε αυτούς τους ασθενείς βρέθηκε εναπόθεση βλεννίνης στο χόριο και πολλαπλασιασμός ινοβλαστών, εκτεινόμενη όμως μερικές φορές διαμέσου της περιτονίας. Παραπρωτεϊναιμία δεν παρατηρήθηκε, ενώ η νόσος περιοριζόταν στα άκρα και στο θώρακα, χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις. Η αιτιοπαθογένεια δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί ενώ αυτές οι περιπτώσεις θα πρέπει να θεωρούνται εντοπισμένος μυξοιδηματικός λειχήνας σχετιζόμενος με αιμοκάθαρση.

Αυξημένη επίπτωση δερματικών βλεννινώσεων έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με AIDS, με θετική συσχέτιση μεταξύ μυξοιδηματικού λειχήνα και AIDS αλλά η συσχέτιση AIDS και λοιπών δερματικών βλεννινώσεων είναι άγνωστη. Η συσχέτιση αυτή μάλλον περιορίζεται στην εντοπισμένη βλατιδώδη βλεννίνωση και παρότι έχουν αναφερθεί περιστατικά AIDS με δικτυωτή ερυθηματώδη βλεννίνωση και σκληροίδημα, αυτή η συνύπαρξη είναι πιθανό να είναι συμπτωματική.

Αιτιολογία

Η αιτιολογία του σκληρομυξοιδήματος παραμένει άγνωστη. Ορός από ασθενείς με σκληρομυξοίδημα έχει βρεθεί ότι αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών σε τεχνητό περιβάλλον και την παραγωγή τους σε υαλουρονικό οξύ και προσταγλανδίνη Ε. Παρότι στους περισσότερους ασθενείς με σκληρομυξοίδημα συνυπάρχει παραπρωτεϊναιμία, ανοσοσφαιρίνη απεσταγμένη (purified) από τον ορό ασθενών δεν προκαλεί πολλαπλασιασμό ινοβλαστών, προτείνοντας έτσι την πιθανή ύπαρξη άγνωστου παθογενετικού κυκλοφορούντα παράγοντα στον ορό ή μια ενδογενή προδιάθεση των ινοβλαστών.

Δεν έχει φανεί να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων παραπρωτεϊναιμίας στον ορό ή την ποσότητα βλεννίνης που έχει εναποτεθεί με την έκταση ή την εξέλιξη της κλινικής νόσου. Λίγα είναι γνωστά για την παθογένεση της σχετιζόμενης με το σκληρομυξοίδημα νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι River et al έχουν προτείνει ότι η αύξηση της παραπρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορεί να οδηγεί σε αύξηση του ιξώδους και παρακώλυση της μικροκυκλοφορίας στο ΚΝΣ.

Ιστολογία

Το χόριο είναι που πλήττεται, κυρίως με την ευρεία εναπόθεση βλεννίνης σε όλη την έκταση του θηλώδους χορίου και στα εξαρτήματα της περιοχής. Η βλεννίνη αποτελείται κυρίως από έναν όξινο βλεννοπολυσακχαρίτη. Η παραγωγή κολλαγόνου αυξάνεται και οι ίνες κολλαγόνου συχνά εκτοπίζονται από την κυριαρχούσα βλεννίνη. Μια βασική διαφορά με το σκληροίδημα είναι ο έντονος πολλαπλασιασμός επιμηκυσμένων και διπολικών αστεροειδών ινοβλαστών. Όπως και στο σκληροίδημα, η επιδερμίδα δεν παρουσιάζει αλλοιώσεις, αν και μπορεί το πάχος της να είναι μειωμένο πάνω από το παχύ ινώδες χόριο.

Θεραπεία και πρόγνωση

Πολλές θεραπείες έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του σκληρομυξοιδήματος: ρετινοειδή, δερμοαπόξεση, πλασμαφαίρεση, υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης, τοπική και εντός της βλάβης έγχυση υαλουρονιδάσης, κορτικοτροπίνη, χρήση κορτικοστεροειδών τοπικά, εντός της βλάβης και συστηματικά, PUVA, ακτίνες Grenz, επιφανειακή ολόσωμη ακτινοβολία με δέσμη ηλεκτρονίων, εξωσωματική φωταφαίρεση, τοπική χρήση dimethylsulfoxide. Παρόλο που μερικές από αυτές τις θεραπείες έχουν οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων, με καμία δεν έχει παρατηρηθεί βελτίωση μακροπρόθεσμα. Αρκετά χημειοθεραπευτικά έχουν επίσης δοκιμαστεί με την ελπίδα να παρέμβουν στις δυσπλασίες των πλασμακυττάρων. Μερική βελτίωση σε περιορισμένες μελέτες ασθενών έχει φανεί με Melphalan, με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (granulocyte colony-stimulating factor), κυκλοσπορίνη, 2-χλωροδεοξυαδενοσίνη και ιντερφερόνη άλφα.

Το σκληρομυξοίδημα τείνει να διαγράφει χρόνια πορεία, συχνά ανθεκτική στις θεραπείες που είναι επί του παρόντος διαθέσιμες.

Η μονοκλωνική γαμμαπάθεια πάντως δεν είναι σε αναλογία με την έκταση της νόσου ή την εξέλιξή της. Δυνητικά μοιραίες επιπλοκές μπορούν να προκληθούν από τη νόσο του ΚΝΣ. Το σκληρομυξοιδηματικό κώμα είναι πιθανώς η πιο σοβαρή επιπλοκή, με ιδιαίτερα αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα.

Αικτυωτή Ερυθηματώδης Βλεννίνωση (ΔΕΒ)

Κλινικές εκδηλώσεις

Η δικτυωτή ερυθηματώδης βλεννίνωση εμφανίζεται συνήθως νωρίς στην ενήλικη ζωή, παρόλο που έχουν δημοσιευτεί και περιστατικά σε παιδιά πριν την εφηβεία, και είναι δύο φορές συχνότερη στις γυναίκες. Κλινικά, χαρακτηρίζεται από ένα κηλιδώδες, δικτυωτό, ερυθηματώδες εξάνθημα στη μέση γραμμή του στήθους και στο άνω τμήμα της ράχης. Συνήθως παρατηρείται ένα ακανόνιστο αλλά καλά περιγεγραμμένο όριο που προκαλείται από τη συχνή παρουσία βλατιδώδους στοιχείου στην περιφέρεια των βλαβών. Οι βλατιδώδεις βλάβες συρρέουν σε πλάκες. Τα άκρα συνήθως φείδονται βλαβών, ενώ περιστασιακά μπορεί να εμφανιστούν βλάβες στην κοιλιά, στο πρόσωπο και στα εγγύς άνω άκρα. Όπως στο σκληροίδημα και στο σκληρομυξοίδημα, οι δερματικές βλάβες είναι συνήθως ασυμπτωματικές, παρότι μερικές φορές μπορεί να είναι κνησμώδεις. Έκθεση στο ηλιακό φως αυξάνει σημαντικά τον καύσο και τον κνησμό των πασχουσών περιοχών στους περισσότερους ασθενείς.

Η διαφοροδιάγνωση από το δερματικό ερυθηματώδη λύκο (ΔΕΛ) μπορεί να είναι δύσκολη. Κοινά κλινικά σημεία ΔΕΒ και ΔΕΛ είναι η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σε γυναίκες, η φωτοευαισθησία και το γεγονός ότι και οι δύο αυτές οντότητες ανταποκρίνονται στα ανθελονοσιακά. Στη ΔΕΒ δεν ανευρίσκονται αντιπυρηνικά αντισώματα, περιονύχια φλεγμονή με διατεταμένες τηλαγγειεκτασίες ή τα ιστολογικά κριτήρια του ΔΕΛ. Παρόλο που πολλοί ασθενείς με ΔΕΛ ανέπτυξαν στην πορεία της νόσου τους σημαντική δερματική βλεννίνωση, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αναφορές για ασθενείς με ΔΕΒ που ανέπτυξαν ΔΕΛ.

Ιστολογία

Όπως και οι άλλες διάχυτες δερματικές βλεννινώσεις, έτσι και η ΔΕΒ σχετίζεται με ιδιαίτερα ιστολογικά ευρήματα. Υπάρχει εκτεταμένη περιαγγειακή και περιθυλακική διήθηση από μονοκύτταρα, κυρίως λεμφοκυτταρική, που καταλαμβάνει το ανώτερο τμήμα του χορίου.

Ο αριθμός και η μορφολογία των ινοβλαστών είναι φυσιολογικά, ενώ αναλλοίωτες παρουσιάζονται και οι ίνες του κολλαγόνου, παρά το διάχυτο οίδημα και την εναπόθεση βλεννίνης στο άνω χόριο. Εναπόθεση βλεννίνης είναι γνωστό ότι υπάρχει και στις συστηματικές και δερματικές κλινικές μορφές του ΔΕΛ, αλλά στον ΔΕΛ, μπορεί να εκτείνεται και στον υποδόριο ιστό. Άλλα ιστολογικά ευρήματα συμβατά με κλινικές παραλλαγές του ΔΕΛ αλλά όχι τυπικά για τη ΔΕΒ, είναι η επιδερμιδική ατροφία, η θυλακική υπερκεράτωση, η απώλεια της βασικής στιβάδας και ο θετικός ανοσοφθορισμός ανοσοσφαιρινών στο χοριοεπιδερμιδικό όριο. Επίσης, στο ΔΕΛ η διήθηση αποτελείται από διαφόρων ειδών φλεγμονώδη κύτταρα, ενώ στη ΔΕΒ κυριαρχούν τα λεμφοκύτταρα.

Αιτιολογία

Η αιτιολογία της ΔΕΒ παραμένει αδιευκρίνιστη. Οι πιο ευρέως δεκτές, πιθανές αιτιολογίες είναι: (1) η ιδιοπαθής φω-

τοδερματίτιδα, (2) η ιογενής λοίμωξη, (3) η διαταραχή εναπόθεσης βλεννίνης, (4) η ενδογενής ανοσολογική διαταραχή. Προσπάθειες να προκληθούν οι βλάβες με έκθεση σε ορατό φως, UVA και PUVA απέτυχαν, παρόλο που η UVB, η UVC και η τεχνητή ηλιακή ακτινοβολία έχουν κατά περίπτωση προκαλέσει την καθυστερημένη εμφάνιση εξανθήματος σε προηγουμένως ελεύθερες βλαβών περιοχές. Συλλογές από σωληνοειδή, τύπου ιού (viral like) κύτταρα έχουν διαπιστωθεί με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο στη ΔΕΒ, στο ΣΕΛ και στη δερματομυοσίτιδα. Η σημασία τους όμως είναι αδιευκρίνιστη και οι ιογενεις λοιμώξεις δεν θεωρείται πιθανό να παίζουν κάποιο ρόλο στην εξέλιξη αυτών των ασθενειών.

Θεραπεία και πρόγνωση

Ευτυχώς, η θεραπεία της ΔΕΒ είναι πιο επιτυχής από τη θεραπεία των λοιπών βλεννινώσεων. Παρότι δεν έχουν γίνει τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα ανθελονοσιακά φάρμακα έχουν δειχθεί αποτελεσματικά, σε αναρίθμητες μελέτες ασθενών και σε μελέτες μεμονωμένων περιστατικών, στο να καταστέλλουν τη φωτοευαισθησία και να οδηγούν σε κλινική βελτίωση της νόσου. Άλλες θεραπείες που έχουν επιχειρηθεί σε περιπτώσεις ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν στα ανθελονοσιακά φάρμακα είναι η κυκλοσπορίνη, τα αντιισταμινικά και τα τοπικα και συστηματικα κορτικοστεροειδή, χωρίς όμως επιτυχία.

Γενικευμένο μυξοίδημα του υποθυρεοειδισμού - προκνημιαίο μυξοίδημα

Κλινικές εκδηλώσεις

Σοβαρή ανεπάρκεια θυρεοειδικής ορμόνης οδηγεί σε μυξοίδημα. Το μυξοίδημα σχετίζεται με καθολικά μειωμένο μεταβολισμό λόγω υποθυρεοειδισμού, με αποτέλεσμα την εναπόθεση βλεννίνης στους ιστούς. Το δέρμα είναι συνήθως ψυχρό και ωχρό με οίδημα που δεν αφήνει εντύπωμα, το οποίο προκαλείται από την εναπόθεση βλεννίνης. Το μυξοίδημα είναι πιο εμφανές στο πρόσωπο, όπου παρατηρούμε τα χαρακτηριστικά παχιά χείλη, μακρογλωσσία και έντονο περιοφθαλμικό οίδημα. Στα άκρα σημειώνονται οιδήματα και κερατοδερμία. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έναρξη του υποθυρεοειδισμού μέχρι να αρχίσει η εναπόθεση βλεννίνης δεν έχει σαφώς οριστεί. Αντίθετα, το δέρμα στο προκνημιαιο μυξοίδημα του υπερθυρεοειδισμού είναι τοπικά διηθημένο με οζίδια, που έχουν τη σύσταση κήρου, και πλάκες διάφορων χρωμάτων που δίνουν μερικές φορές στο δέρμα την όψη «φλοιού πορτοκαλιού» ή προσομοιάζουν με ελεφαντίαση. Το προκνημιαίο μυξοίδημα, όπως υπονοεί και η ονομασία του, εντοπίζεται συνήθως στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών αμφοτερόπλευρα, αλλά περιστασιακά μπορεί επίσης να εντοπίζεται πάνω σε ουλώδη ιστό, στα εγγύς κάτω άκρα, στην κοιλιά και στα άνω άκρα.

Η σχετιζόμενη με τη νόσο αναιμία και η αγγειοσύσπαση λόγω του μειωμένου μεταβολικού ρυθμού, καθώς και η επακόλουθη υποθερμία μπορεί να ενισχύουν την ωχρότητα του δέρματος και να δημιουργούν την εμφάνιση δικτυωτής πελίωσης. Καροτιναιμία προκύπτει από τη μειωμένη μετατροπή βήτα-καροτίνης σε βιταμίνη Α στο ήπαρ και επίσης από τη μείωση των επιπέδων μιας χαμηλού μοριακού βάρους λιποπρωτεΐνης, που είναι ο κύριος φορέας της καροτίνης στο πλάσμα. Περιστασιακά παρατηρούμενη υπερλιπιδαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα δερματικά ευρήματα, όπως οζώδη και εξανθηματικά ξανθώματα. Επιπρόσθετα, στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς παρατηρείται αργή επούλωση τραυμάτων και τάση εμφάνισης εκχυμώσεων, λόγω αυξημένης ευθραυστότητας τριχοειδών και λόγω μειωμένων επιπέδων παραγόντων πήξης. Άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις υποθυρεοειδισμού περιλαμβάνουν ελαττωμένο ρυθμό ανάπτυξης τριχών με διάχυτη αλωπεκία τριχωτού κεφαλής, οφρύων (mandurosis), γενείου, και εφηβαίου. Οι τρίχες είναι ξηρές, εύθρυπτες και θαμπές, ενώ το δέρμα είναι ξηρό και κνησμώδες. Οι όνυχες επίσης αναπτύσσονται αργά και είναι μειωμένου πάχους, θαμποί και εύθρυπτοι, συχνά γραμμωμένοι με εγκάρσιες αύλακες.

Οι συστηματικές εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού είναι ευρείες και δεν θα συζητηθούν εδώ. Όμως θα πρέπει να σημειωθεί ότι η εναπόθεση βλεννίνης που παρατηρείται στο δέρμα παρατηρείται και σε αρκετά άλλα όργανα όπως η καρδιά, το έντερο και τα νεφρά. Πολυάριθμες είναι και οι εκδηλώσεις από το ΚΝΣ που σημειώνονται στο χρόνιο υποθυρεοειδισμό. Η πιο σοβαρή εκδήλωση είναι το μυξοιδηματικό κώμα. Αυτού προηγείται συνήθως ένα οργανικό στρες, για παράδειγμα μια λοίμωξη, ένα καρδιολογικό συμβάν ή χρήση κάποιου φαρμάκου του οποίου ο μεταβολισμός είναι μειωμένος λόγω του υποθυρεοειδισμού (φαινοθειαζίνη, φαινοβαρβιτάλη, ναρκωτικά-οπιοειδή και αναλγητικά). Αντίθετα με το σκληρομυξοιδηματικό κώμα, στο μυξοιδηματικό κώμα δεν παρατηρείται πρόδρομη σύνδρομη τύπου ίωσης. Οι ασθενείς μπορεί να προσέλθουν με επιληπτικές κρίσεις και άλλα σημεία σοβαρού υποθυρεοειδισμού όπως συλλογή υγρού, ασκίτη, βραδυκαρδία και υποθερμία.

Ιστολογία

Το γενικευμένο μυξοίδημα χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση ενός όξινου βλεννοπολυσακχαρίτη στο δέρμα και στα περισσότερα όργανα του σώματος. Παρατηρείται υπερκεράτωση της επιδερμίδας, με θυλακικά βύσματα, συνοδευόμενη από έντονο οίδημα σε όλη την έκταση του χορίου, το οποίο διαχωρίζει τα δεμάτια κολλαγόνου σε ίνες. Βλεννίνη ανευρίσκεται στις περισσότερες από τις οιδηματώδεις περιοχές και περιστασιακά στο υποδόριο. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι δεν υπάρχει σχετιζόμενος πολλαπλασιασμός ινοβλαστών αντίστοιχος με αυτόν που παρατηρείται στο σκληρομυξοίδημα ή στο προκνημιαίο μυξοίδημα του υπερθυρεοειδισμου.

Αιτιολογία

Από μελέτες σε ασθενείς με γενικευμένο μυξοίδημα λόγω υποθυρεοειδισμού στις οποίες εξετάστηκε το δέρμα υπό ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, βρέθηκαν ποσοτικές και ποιοτικές αλλοιώσεις των ελαστικών ινών του χορίου. Ο παθογενετικός μηχανισμός που οδηγεί σε μείωση ελαστίνης και αυξημένη εναπόθεση βλεννίνης δεν είναι ξεκάθαρος. Έχει προταθεί ότι οι ανωμαλίες στην ελαστίνη, στη βλεννίνη και στο κολλαγόνο μπορεί να αντιπροσωπεύουν την επίδραση που έχει η μείωση της θυρεοειδικής ορμόνης στους ινοβλάστες.

Θεραπεία και πρόγνωση

Θεραπεία του υποθυρεοειδισμού που θέτει τον ασθενή σε ευθυρεοειδική κατάσταση συνεπάγεται τη λύση του γενικευμένου μυξοιδήματος και συνήθως την πλήρη υποχώρηση όλων των σχετιζόμενων με τον υποθυρεοειδισμο σημείων και συμπτωμάτων. Η λεβοθυροξίνη είναι η πιο ευρέως αποδεκτή και χρησιμοποιούμενη θεραπεία. Η θεραπευτική προσέγγιση εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου και από την ηλικία του υπό θεραπεία ασθενούς. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να ξεκινάει πάντα με τη μικρότερη δυνατή δόση και να αυξάνεται σταδιακά προς αποφυγή επιπλοκών όπως αρρυθμίες, στηθάγχη και έμφραγμα μυοκαρδίου.

Παρόλο που στις περισσοτερες περιπτωσεις η πρόγνωση του γενικευμένου μυξοιδήματος του υποθυρεοειδισμού είναι αρκετά καλή, με πλήρη υποχώρηση στους περισσότερους ασθενείς μετά τη θεραπεία μερικών μηνών, αυτό υποτροπιάζει αν διακοπεί η θεραπευτική αγωγή. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι εκδηλώσεις από το ΚΝΣ είναι οι πιο ανησυχητικές επιπλοκές του χρόνιου μυξοιδήματος. Περιφερικές νευροπάθειες και παραισθησίες μπορεί να γίνουν μόνιμες, με μη-αναστρέψιμη καθυστέρηση στην αντίληψη (cognitive slowing), ενώ το μυξοιδηματικό κώμα σχετίζεται με 50% θνητότητα. Παράγοντες σχετιζόμενοι με χειρότερη πρόγνωση περιλαμβάνουν θερμοκρασία σώματος μικρότερη από ή ίση με 32,2° C, σοβαρή καχεξία, παρατεταμένη υπόταση ή κώμα, προχωρημένη ηλικία, καρδιολογικές επιπλοκές και υψηλές δόσεις θεραπείας υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών.