

## Mucin a dermisben

### Mucin in the dermis

TÓSAKI ÁGNES DR., REMENYIK ÉVA DR., VERES IMRE DR., SZEGEDI ANDREA DR.,  
VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.

Debreceni Egyetem KK Bőrgyógyászati Klinika és ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Egy 68 éves nőbetegen az arcon, nyakon, törzsön és a felső végtagok proximális részén halvány hyperaemiás, fénylő felszínű néhány milliméteres konfluáló, nagy plakkokat alkotó papulák jelentek meg. A klinikai tünetek alapján papularis mucinosis, amyloidosis, intersticiális granulomatous dermatitis, granuloma annulare, fotokontakt eczema, szisztémás lupus erythematosus, dermatomyositis, mycosis fungoides, polimorf fényexanthea differenciál diagnózisok vetődtek föl. A szövettani vizsgálat során mucin pozitívitás igazolódott a dermisben granulomatous gyulladással társulva, intersticiális granulomatous dermatitis diagnózis került felállításra. Myelodysplasiás szindrómán kívül egyéb háttérbetegség, gyógyszeres eredet nem volt igazolható. Lokális potens kortikoszteroid, krém PUVA terápia nem hozott kellő eredményt, szisztémás kortikoszteroid és acitretin mellett a bőrtünetek javuló tendenciát mutattak. Az esetbemutatásban a szerzők részletesen ismertetik a mucinosisok ma elfogadott csoportosítását, valamint a jelen esetben differenciál diagnózisként felmerült papularis mucinosis és a diagnózisként felállított intersticiális granulomatous dermatitis ritka betegségeket.

#### Kulcsszavak:

**mucin – papularis mucinosis – intersticiális granulomatous dermatitis**

#### SUMMARY

A 68-year-old female patient developed pale hyperaemic, few millimeters large confluent papules with a shiny surface forming large plaques, localized on the face, neck, trunk and the proximal part of the upper limbs. Based on the clinical symptoms, differential diagnoses of papular mucinosis, amyloidosis, interstitial granulomatous dermatitis, granuloma annulare, photocontact eczema, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, mycosis fungoides, and polymorphic light exanthema arose. Diagnosis of interstitial granulomatous dermatitis was made on the base of, mucin positivity in the dermis in association with granulomatous inflammation. Apart from myelodysplastic syndrome, no other underlying disease or medicinal conditions could be proven. Local powerful corticosteroid, PUVA cream therapy did not result in sufficient results. With systemic corticosteroid and acitretin, the skin symptoms improved. In this case report, the authors describe in detail the currently accepted classification of mucinosises and review the rare papular mucinosis and interstitial granulomatous dermatitis.

#### Key words:

**mucin – papular mucinosis – interstitial granulomatous dermatitis**

#### Rövidítések:

CRP:	C reaktív protein
GVHD:	graft versus host disease
HCV:	hepatitis C vírus
HIV:	humán immundeficiencia vírus
IgG:	immunglobulin G
IVIG:	intravénás immunglobulin
MDS-MLD:	myelodysplasiás szindróma multilineáris dysplasiával
PUVA:	psoralen és ultraibolya A
TNF:	tumor nekrozis faktor

A mucinok nagy molekulatömegű glikoproteinek, a normál bőrben is megtalálhatók kis mennyiségben, valamint számos bőrgyógyászati betegségben is. Összefoglaló néven ezeket a kórképeket mucinosisnak nevezzük. A csoportosításuk és a diagnózis felállítása sokszor nem egyszerű, mivel gyakoribb betegségek mellett számos ritka kórkép is járhat mucin felhalmozódással. Jelen bemutatott esetünkben is kihívást jelentett a diagnózis felállítása. A mucin detektálása a szövettani mintában először egy primer mucinosis a papularis mucinosis felé javasolt követést, majd a további metszeteken látható granulomák az intersticiális granulomatous dermatitist erősítették meg a klinikai tünetek alakulását is figyelembe véve.

## Esetismertetés

68 éves nőbeteg két hónapja újonnan jelentkező, felső testrészen kezdődő, viszkető, vörös bőrtünetek miatt jelentkezett a klinikán. Anamnézisében Parkinson-kór, hypertonia, protrusio disci, spondylarthrosis, scoliosis szerepelt, melyekre évek óta ugyanazokat a gyógyszereket szedte. A tünetek megjelenése előtt nem használt semmilyen új gyógyszert vagy krémet. Vizsgálatkor a nyak hátsó felszínén, hát felső részén, felső végtagok feszítő felszínén, dekoltázs mentén hyperaemiás, konfluáló, fénylő 1-2 mm-es papulák voltak láthatóak, narancsbőrszerű megjelenéssel nagy plakkokká olvadva (1–3. ábrák). A bőrtünetek alapján felmerült papularis mucinosis, intersticiális granulomatosus dermatitis, granuloma annulare, amyloidosis, fotokontakt eczema, szisztémás lupus erythematosus, dermatomyositis, mycosis fungoides, polimorf fényexanthea diagnózisa is.

Laboreredményekben gyorsult süllyedés, leukopenia és mérsékelten emelkedett CRP szerepelt. Hasi ultrahang, mellkasröntgen és széklet benzidin vizsgálat negatív eredményt adott. Immunszerológiai vizsgálatok és szérum elektroforézis nem tartalmazott szignifikáns eltérést. A bőrtünetekből több alkalommal és több helyről történt szövettani mintavétel. Az első biopsziás mintában feltöredezett kollagén és csökkent elasticus elemek voltak láthatók, mucin nem volt azonosítható. A következő biop-

szia leletében fragmentálódott kollagén, limfociták, histiocyták és mucin pozitívítás igazolódott a dermisben, ami a lichen myxoedematosus (papularis mucinosis) diagnózist vetette fel. A klinikai kép azonban az intersticiális granulomatosus dermatitis mellett szólt inkább, ezért megvizsgáltuk a további metszeteket is. A további metszetekben láthatóak voltak granulomatosus óriássejteket tartalmazó gyulladási jelek, ezért végül az intersticiális granulomatosus dermatitis diagnózist állítottuk fel (4–5. ábrák). Hematológiai vizsgálat során, ami a korábban is észlelt leukopenia miatt történt, csontvelőbiopszia a myelodysplasiás szindrómát igazolta multilineáris dysplasiával (MDS-MLD).

Terápiaként helyi kortikoszteroidot, pimecrolimust, krém PUVA kezelést indítottunk. Megfelelő terápiás válasz hiányában szisztémás kortikoszteroidot (32 mg kezdődózisban fokozatosan csökkentve és elhagyva) majd acitretint (napi 25 mg) állítottunk be. A kezelés hatására kontrollvizsgálatok alkalmával a bőrgyulladás, hyperaemia, beszűrtség jelentősen csökkent (6. ábra).

## Megbeszélés

A mucinosisok ritka, ismeretlen etiológiájú, heterogén betegségcsoport. Fő jellemzője a bőrben speciális festéssel (alciánkék, mucikármin stb.) kimutatható mucin felhalmozódása (1,2). A mucinok nagy molekulatömegű



1. ábra

Bőrgyógyászati státusza az első vizsgálat alkalmával: karokon, dekoltázson élénk hyperaemiás konfluáló jellegű papulák

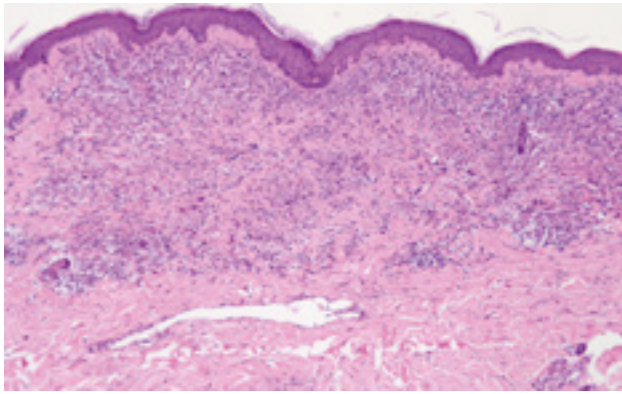


*2. ábra*  
Háti beszűrt hyperaemiás bőr



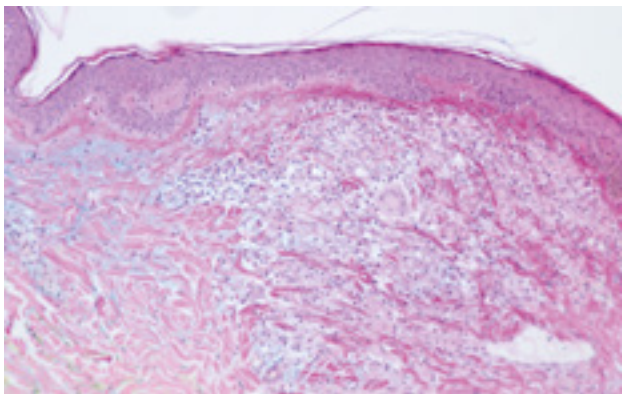
*3. ábra*  
A háton élénk 1-3 mm-es hyperaemiás konfluáló jellegű papulák





4. ábra

Granulomatous gyulladásos góc metszete, töredezett kollagén, limfociták, hystiocyták, többmagvú óriássejtek  
Hematoxylin-eosin festés 50-szeres nagyítás



5. ábra

Mucin a papilláris dermisben  
Alciánkék festés 100-szoros nagyítás



6. ábra

Kontroll (3. hónap): háton csökkent hyperaemia, beszűrtség

glikoproteinek, amelyek jellemzően a normál bőrben található kis mennyiségben (3). A látható jellegzetes bőrtünetek a többnyire bőrszínű, kissé transzparens papulák, csomók. Lehet primer, amikor a bőséges mucinlerakódás a fő hisztológiai jellemző és szekunder, amikor általában a kevesebb mennyiségű mucin más betegséghez társulás következménye (1,2). A mucinosisok felosztása a 1. táblázatban látható.

A primer cutan mucinosisnak két fő csoportja a degeneratív-gyulladásos és a ritka hamartoma-neoplasticus forma, mely utóbbiba a mucinózus naevus (4) és angio-myxoma tartoznak (2). A degeneratív-gyulladásos formának további két főbb alcsoportja van a dermális és follicularis alcsoport. A dermális alcsoportba tartozik a lichen myxoedematosus, másnéven papularis mucinosis, melynek ismert generalizált (sclerodermoid) formája és több lokalizált változata, ezek a diszkrét papuláris forma, az akrális perzisztáló papuláris mucinosis, a csecsemőkori cutan mucinosis és nodularis forma (5,6,7). Szintén a dermális alcsoportba tartozik a magától gyógyuló cutan mucinosis, melynek ismert juvenilis és felnőttkori típusa. A scleroedema is dermalis mucinosis alcsoport, melyből megkülönböztetnek III típust. Az I-II. típusok úgynevezett nem diabéttel asszociáltak, míg a III-as típus diabéttel társult. Megváltozott pajzsmirigyfunkció-asszociált mucinosis is dermális csoportba tartozik, melyhez sorolható a lokalizált (pretibiális) myxoedema és a generalizált myxoedema. További degeneratív-gyulladásos mucinosisok a retikuláris-erythematosus mucinosis (8), autoimmun kötőszöveti betegség asszociált papulonoduláris mucinosis, cutan fokális mucinosis, digitális myxoid ciszta, kevert mucinosis. Follicularis mucinosisok a follicularis mucinosis vagy alopecia mucinosa (Pinkus) (9) és urticariaszerű follicularis mucinosis (10).

Szekunder mucinosis más betegséghez társultan alakul ki. Leggyakrabban paraproteinaemiához (scleromyxoedema, scleroedema), diabéttel (scleredema), pajzsmirigy betegséghez (hyperthyreosishoz praetibialis myxoedema, myxoedema) és autoimmun kötőszöveti betegségekhez (lupus erythematosus, dermatomyositis) társul (1,2). A bőrtünetek alapján nem mondható meg, hogy szisztémás betegséghez társul-e, ezért szérumelektroforézist, immunszerológiát, pajzsmirigyfunkció vizsgálatát, malignus betegségek keresését kell elvégezni. Lokális PUVA-kezelés etiológiai faktortól függetlenül megpróbálható, de a háttér tisztázása nélkülözhetetlen (1).

A másodlagos mucinózist okozó betegségek a mucin elhelyezkedése alapján feloszthatók 3 csoportra: epithelialis mucinosis, dermális mucinosis és follicularis mucinosis. Epithelialis mucinosis figyelhető meg basalsejtes carcinómában, ritkán laphámcarcinómában, seborrhoeás keratosisban, keratoacanthómában, verrucában, mycosis fungoidesben. Dermálisan mucin látható granuloma annulare, intersticiális granulomatous dermatitis, dermatomyositis, lupus erythematosus, scleroderma, hipertrófiás heg, basalioma, mesenchymális tumorok, neuronális tumorok, cutan metastasisok, szemhéj mucinosis carcinoma, elhízás asszociált lymphoedema esetén. Ritkábban látható

**Mucinosik**

Primer cutan Mucinosik			Szekunder cutan Mucinosik		
Degeneratív-gyulladásos		Hamartoma-neoplasztikus	Epiteliális	Dermális	Folikuláris
Dermális	Folikuláris	Mucinózus naevus			
Generalizált papularis mucinosis	Follicularis mucinosis (Pinkus)	Angiomyxoma			
Lokalizált papularis mucinosis - Diszkrét - Akrális perzisztáló - Csecsemőkori - Noduláris	Urticariaserű follicularis mucinosis		-Basalioma -Laphámrák -Seborrhoeás keratosis -Keratacanthoma -Verruca -Mycosis fungoides	-Granuloma annulare -Intersticiális granulomatosis dermatitis -Dermatomyositis -Lupus erythematosus -Scleroderma -Hipertrófiás heg -Basalioma -Mesenchymális tumorok -Neuronális tumorok -Cutan metastasisok -Szembéj mucinosus carcinoma -Lymphoedema elhízáshoz asszociált -Herpes zoster -Vénás elégtelenség -Krónikus GVHD -Interferonra cutan reakció -Herditer progresszív mucinózus histiocytosis	-Mycosis fungoides -Ekzemák -Rovarscipés -Lupus erythematosus -Imatinib mellékhatás -Familiáris reticuloendotheliosis
Magától gyógyuló - Juvenilis - Felöltökori					
Scleroedema -I-II. típus: nem diabetes -III. típus: diabeteses					
Megváltozott pajzsmirigyfunkció asszociált: -Lokalizált (prefibrillás) myxedema -Generalizált myxedema					
Retikuláris erythematosus mucinosis					
Autoimmun kötőszöveti betegség asszociált papulonoduláris mucinosis					
Cutan fokális mucinosis					
Digitális myxoid ciszta					
Kevert mucinosis					

1. táblázat  
Mucinosik felosztása

mucin a dermisben herpes zoster, vénás elégtelenség, krónikus GVHD, interferonra adott cutan reakció, hereditær progresszív mucinózus histiocytosis esetén. Follicularis mucinosis látható mycosis fungoides, ekzemák betegségekben, ritkán rovarcsipés, lupus erythematosus, imatinib mellékhatás, familiáris reticuloendotheliosis kórképekben.

Jelen esetünkben csak differenciál diagnózisként került fel a lichen myxoedematosus, másnéven papularis mucinosis. Ennek ismert generalizált (sclerodermoid) és lokalizált formája (5,6,7). Etiológiája ismeretlen, HIV és HCV infekciókkal együtt számoltak be esetekről (11). Klinikai képére jellemzők az aszimmetrikus 2-3 mm-es viaszos, tömött papulák, melyek főleg a kéz, fej, nyak, és törzs területén helyezkednek el és lineáris elrendeződést mutatnak. A papulák plakkokká folynak össze és néha csomók is megjelenhetnek. Arc is lehet érintett, ilyenkor facies leonina megjelenés is kialakulhat. Generalizált esetben belső szervi eltérések előfordulnak, az izomgyengeség a leggyakoribb tünet. Paraproteinaemia elég gyakran társul hozzá, de anélkül is lehet. A monoklonális gammopathia általában IgG, leggyakrabban lambda könnyűláncokkal.

Szövetani három fő jellegzetessége a diffúz mucinlerakódás a dermisben, a felszaporodott kollagén rostok és a fibroblast proliferáció, szabálytalan elrendeződésben. Továbbá a folliculusok atrófiája, kevesebb és fragmentált elasztikus rostok is megfigyelhetők. Fontos elkülöníteni a granuloma annulare korai fázisától, ahol szintén lehet nyák. Ezenkívül scleroderma, nephrogén fibrosis, lymphoproliferatív betegségek, folliculotrop mycosis fungoides colloid milium, eruptív collagenoma betegségekre gondolhatunk a differenciáldiagnózisban. Terápiaként he-

lyileg kortikoszteroidokat, pimecrolimust, tacrolimust alkalmazhatunk. Kezelése kihívást jelent, néha magától is gyógyulhat, de általában nehezen befolyásolható, számos lehetőségéről vannak irodalmi közlemények, mint például többek között PUVA, szteroid, retinoid, cyclophosphamid, melphalan, cyclosporin, IVIG alkalmazásáról, melyek eredményessége azonban korlátozott (1,2,12,13,14,15,16).

Esetünkben tehát végül az intersticiális granulomatosis dermatitis igazolódott, amely egy ritka és nemrég leírt granulomatosis kórkép. Autoimmun betegséggel fordul elő általában, gyakran rheumatoid arthritishez, seronegatív arthritishez, polyarthralgiához asszociált (17). Az intersticiális granulomatosis dermatitis társulása arthritissel az Ackerman szindróma (18). Gyakran jár együtt autoimmun thyreoiditissel is, valamint szisztémás lupus erythematosushoz is társulhat (19, 20). Gyógyszerek oki szerepe is felmerül a granulomatosis reakciók hátterében, közülük a leggyakoribbak, a gyógyszer indukálta granuloma annulare, intersticiális granulomatosis dermatitis, sarcoidosis, reumás csomók (21, 22). Az intersticiális granulomatosis dermatitis esetében a leggyakoribb gyógyszerek, melyek kiválthatják a calciumcsatorna gátlók, béta receptor blokkolók, furosemid, sztatinok, TNF-alfa inhibitorok. Kevésbé gyakori kiváltó gyógyszerek például az allopurinol, karbamazepin, diazepam, methotrexát, ganciclovir. Paradox reakció is kialakulhat, melyekre vannak irodalmi közlések, például egy ilyen eset tocilizumab kezelésnél fordult elő (23).

Az intersticiális granulomatosis dermatitis jellemző klinikai tünetei a hyperaemiás kerek, gyűrű alakú plakkok elsősorban a törzsön. Szövetani vizsgálat elengedhetetlen a diagnózis felállításához. Granuloma képződés jellemzi,

a sok histiocyta a dermisben intersticiális vagy palisád elrendeződésben láthatók a degenerált kollagén körül. Neutrofil, eozinofil sejtek, kollagén és elasztikus rost törmelékek, valamint mucin is előfordulhat. Differenciál-diagnózisnál granuloma annulare, korai reumás csomó, necrobiosis lipoidica kórképek jönnek szóba. Kezelése történhet lokális vagy intralézionális szteroidok, dapsone és hidroxiklorokvin gyógyszerekkel. Az alapbetegség megfelelő terápiája a bőrtünetek javulását is eredményezheti (1, 2). Társulhat hematológiai megbetegedésekkel is, ahogy a mi esetünkben is láttuk, például myelodysplasiás szindrómával (24, 25).

A bemutatott beteg klinikai tünetei megfeleltek intersticiális granulomatosus dermatitisnek amit a szövettani vizsgálat is megerősített a granulomák jelenlétével. Mucin nagy mennyiségben a primer mucinosisokban fordul elő, de kisebb mennyiségben számos kórképnél jelen lehet, ami segítheti vagy éppen megnehezítheti a diagnózis felállítását egyes esetekben, ahogy jelen bemutatott betegnél is láthattuk.

#### IRODALOM:

1. *Karpati S., Kemeny L., Remenyik E.*: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt. (2019)
2. *Bologna J.L., Schaffer J. V., Cerroni L., és mtsai.*: Dermatology Fourth edition. (2017)
3. *Fernandez-Flores A., Saeb-Lima M.*: Mucin as a diagnostic clue in dermatopathology. *J Cutan Pathol.* (2016) (43), 1005–1016.
4. *Lee M.Y., Byun J. Y., Choi H. Y. és mtsai.*: Mucinous Nevus. *Ann Dermatol.* (2018) 30(4), 465–467.
5. *Cardenas Gonzalez R.E., Ruelas M.E.H., Candiani J.O.*: Lichen myxedematosus: a rare group of cutaneous mucinosis. *An Bras dermatol.* (2019) 94(4), 462–469.
6. *Rongioletti F., Rebora A.*: Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol.* (2001) (44), 273–278.
7. *Bata-Csorgo Zs., Husz S., Folde M. és mtsai.*: Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol.* (1999) 41(2), 343–346.
8. *Almohssen A.A., Suresh R.V., Schwartz R.A.*: Reticular Erythematous Mucinosis: A Rare Cutaneous. *Acta Dermatovenereol Croat.* (2019) 27(1), 16–21.
9. *Passos P. C., Zuchi M. F., Fabre A. B. és mtsai.*: Follicular mucinosis- case report. *An Bras Dermatol.* (2014) 89(2), 337–339.
10. *Cinotti E., Basso D., Donati P. és mtsai.*: Urticaria-like follicular mucinosis: four new cases of a controversial entity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2013), 27(3) 435–437.
11. *Banno H., Takama H., Nitta Y. és mtsai.*: Lichen myxedematosus associated with chronic hepatitis C. *Int J. Dermatol.* (2000) (39), 212–214.
12. *Rongioletti F., Zaccaria E., Cozzani E. és mtsai.*: Treatment of localized lichen myxedematosus of discrete type with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol.* (2008) 58(3), 530–532.
13. *Adachi Y., Iba S., Horio T.*: Successful Treatment of Lichen Myxoedematosus With PUVA Photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2000) 16(5), 229–231.
14. *Atci T., Yazganoglu K.D., Yonal I. és mtsai.*: Lichen Myxedematosus: A Case Series Focusing on Clinical Features, Disease Associations, and Management. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2017) 15(2), 215–218.
15. *Gomathy M., Sunny B., Anitha K. és mtsai.*: Atypical Lichen Myxedematosus: A Case with Remarkable Response to Low Dose Melfalan. *Indian Dermatol Online J.* (2017) 8(3), 198–200.
16. *Jessen RT, Straight M., Becker L.E.*: Lichen myxedematosus Treatment with cyclophosphamide. (1978) *Int J Dermatol.* 17(10), 833–839.
17. *Sayah A., English J.C. 3rd.*: Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *Acad Dermatol.* (2005) 53(2), 191–209.
18. *Hussain K., Thomas L., Shaikh N.A. és mtsai.*: Ackerman syndrome: a rare cause of arthritis with dermatitis. *BMJ Case Rep* (2015)
19. *Marmos S., Robinson M., Meehan A.S. és mtsai.*: Lupus-erythematous associated interstitial granulomatosus dermatitis. *Dermatology Online Journal* (2012) 18(12)
20. *Arévalo M., Moreno M., Gratacos J.*: Interstitial granulomatous dermatitis associated with lupus: A case report. *Reumatol Clin.* (2017) 13(6), 367–368.
21. *Dodiuk-Gad R.P., Shear N.H.*: Granulomatous Drug Eruptions. *Dermatol Clin.* (2015) 33(3), 525–539.
22. *Shah N., Shah M., Drucker A. M. és mtsai.*: Granulomatous cutaneous drug eruptions: A systematic review. *Am J Clin Dermatol.* (2021) 22(1), 39–53.
23. *Altémir A., Iglesias-Sancho M., Sola-Casas M.L.A. és mtsai.*: Interstitial granulomatous dermatitis following tocilizumab, a paradoxical reaction? *Dermatol Ther.* (2020) 33(6), e14207.
24. *Hagiwara A., Fujimura T., Furudate S. és mtsai.*: Generalized granulomatous dermatitis accompanied by myelodysplastic syndrome. *Acta Derm Venereol.* (2014) 94(2), 223–224.
25. *Lozano-Masdemont B., Baniandrés-Rodríguez O., Parra-Blanco V. és mtsai.*: Granulomatous Dermatitis as a Cutaneous Manifestation of Hematologic Disorders: The First Case Associated With Polycythemia Vera and a New Case Associated With Myelodysplasia. *Actas Dermosifiliogr.* (2016) 107(5), 27–32.

Érkezett: 2024.10.01.

Közlésre elfogadva: 2024.10.04.