

Scleroedema diabeticorum – esetismertetés és irodalmi összefoglalás

Pokoly Bence dr.^{1,2} Főnyad László dr.,³ Müller Eszter Mercédesz dr.⁴ Bálint Péter Vince dr.¹

¹ Országos Mozgásszervi Intézet – Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

² Szent Margit Kórház, Diabetológia Ambulancia, Budapest

³ Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

⁴ Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- diabetes mellitus
- scleroedema adutorum
- terápia

Összefoglalás

Közleményünkben a cukorbetegség egy lehetséges kockázatai folytán felismerést és beavatkozást igénylő kísérőbetegségére kívánjuk felhívni a figyelmet egy regresszióval végződő esetünk kapcsán. A scleroedema diabeticorum a diabetes mellitus ritkának tartott, illetve ritkán felismert, ismeretlen patomechanizmusú szövődménye, mely elsősorban a bőrt és a bőr alatti kötőszövetet érinti. Közleményünkben esetünk ismertetésén túl rövid történeti áttekintés mellett összefoglaljuk a betegségre jellemző klinikai megjelenést és szövettani elváltozásokat, prevalenciaadatok, diagnosztikai és differenciáldiagnosztikai megfontolásokat, valamint számba vesszünk potenciális kezelési lehetőségeket.

Key words

- diabetes mellitus
- scleredema adutorum
- treatment

Scleredema diabeticorum – case report and review of the literature

In this paper we would like to draw attention to a complication of diabetes mellitus that requires recognition and intervention due to its potential risks, in connection with a case ending in regression. Scleredema diabeticorum is a rare or rather rarely recognized complication of diabetes mellitus with an unknown pathomechanism, which primarily affects the skin and subcutaneous connective tissue. In our paper, in addition to the case report, after a brief historical overview we also

summarize the clinical appearance and histological changes characteristic of the disease, various prevalence data, diagnostic and differential diagnostic considerations, as well as potential treatment options.

ESETISMERTETÉS

A 68 éves férfi beteg kórelőzményében elhízás, zsírmáj és degeneratív gerincbántalmak mellett 11 éve különböző rezsimekkel, jelenleg metforminnal és humán ICT terápiával kezelt 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt. HbA_{1c}-értéke ez idő alatt 8 és 10% között változott, aktuálisan 9,1% volt. 110 kg-os testsúlyához 178 cm-es testmagasság társult, 34,72 kg/m² BMI-vel.

Fizikális vizsgálata során szembetűnő volt a nuchális, trapezius és interscapularis régiók bőrének fájdalomtalan, ám igen kifejezett megkeményedése. Ez nyaki mozgásaiban már érzékelhető kötöttséget okozott. Bőrén az indurált rész enyhe erythemája mellett narancshéjtünet volt látható (1. ábra). A közelmúltban készített mellkasi CT-felvételen releváns intrapulmonális elváltozást nem írtak le. Normál vérkép, albuminszint, AST-titer

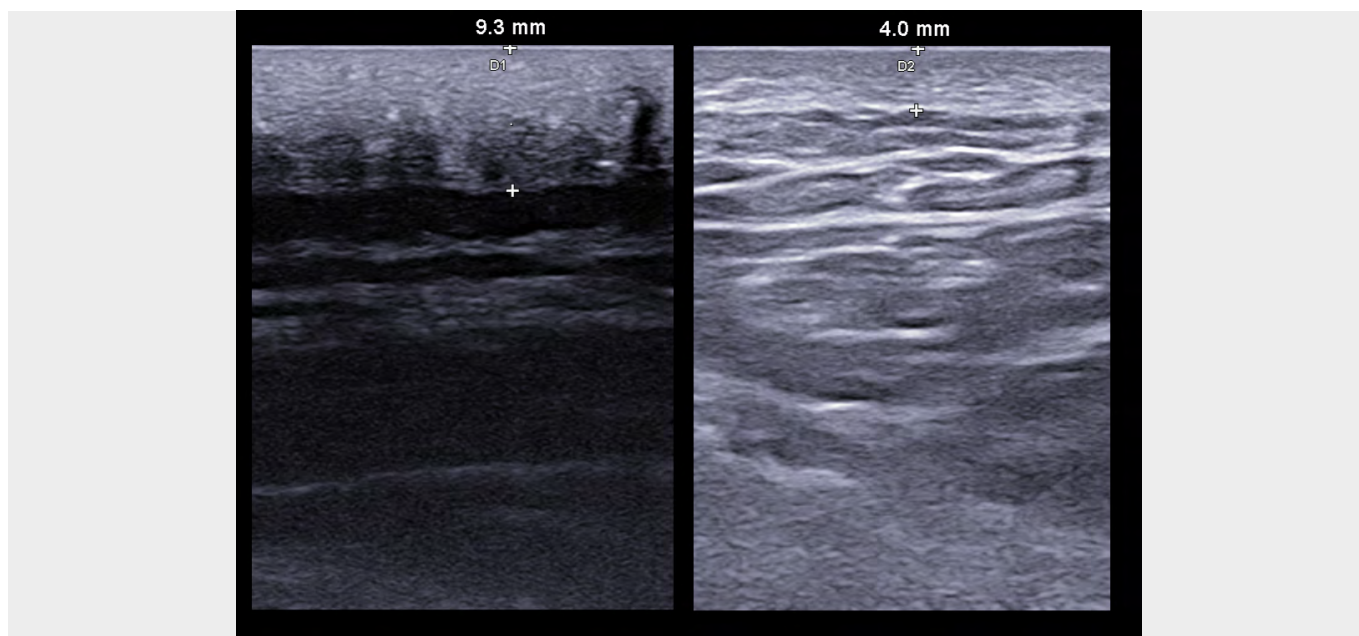
és vesefunkciós paraméterek mellett TSH-értéke euthyroid állapotot mutatott. Immunszerológiai vizsgálata – különös tekintettel ANA-értékére – negatív lett, a szérum-elektroforézissel egyetemben. Raynaud-jelenséget, nyelészavart rákérdezésre sem említett. 12 elvezetéses nyugalmi EKG-regisztrátumán kórjelző eltérés nem mutatkozott.

Lágyrész-ultrahangvizsgálatán a megkímélt területhez viszonyítva az indurált dermális régió jelentős kiszélesedése ábrázolódott (2. ábra).

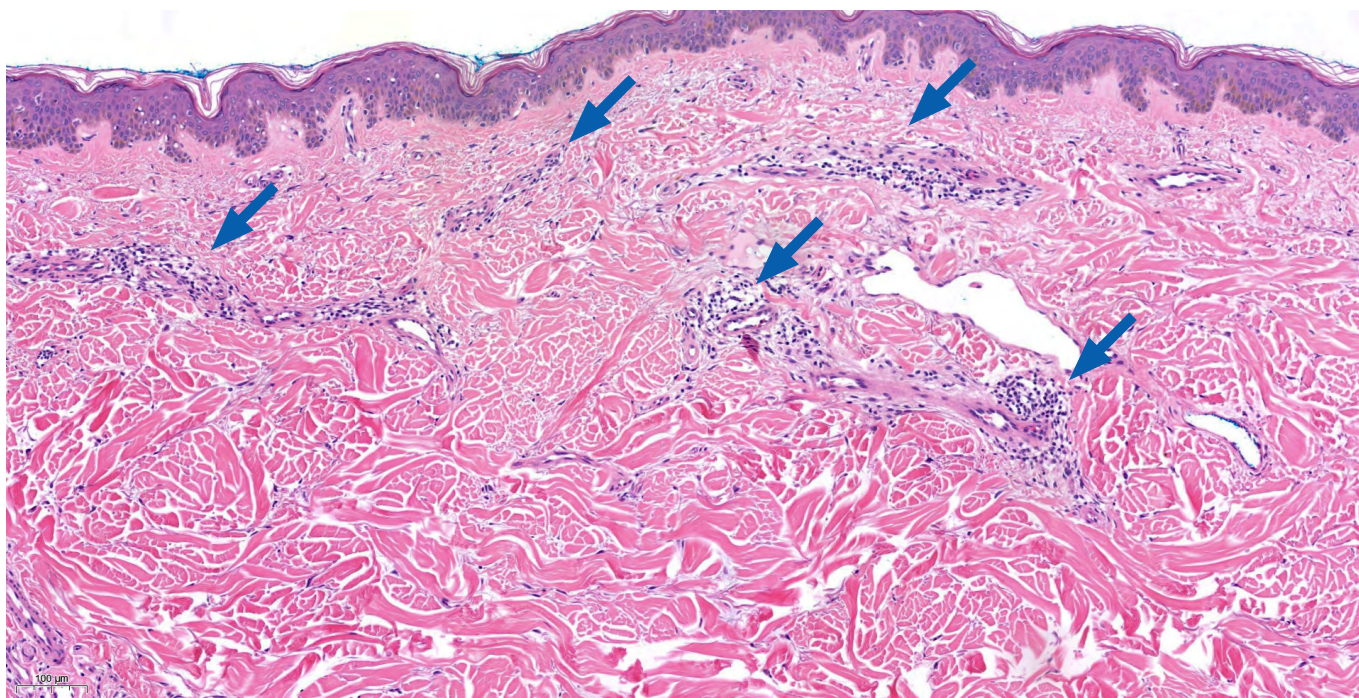
Az érintett terület bőrbioopsziájának szövettani feldolgozása során a felszíni többrétegű laphám szabályos volt, ám a dermis jelentősen kiszélesedett, a vaskos kollagénrostokat alciankék/PAS reakcióval pozitív mucinózus anyag tolta szét és foglalta helyüket. A szövettani kép scleroedema adultorum Buschkének felelt meg (3., 4., 5. ábra).



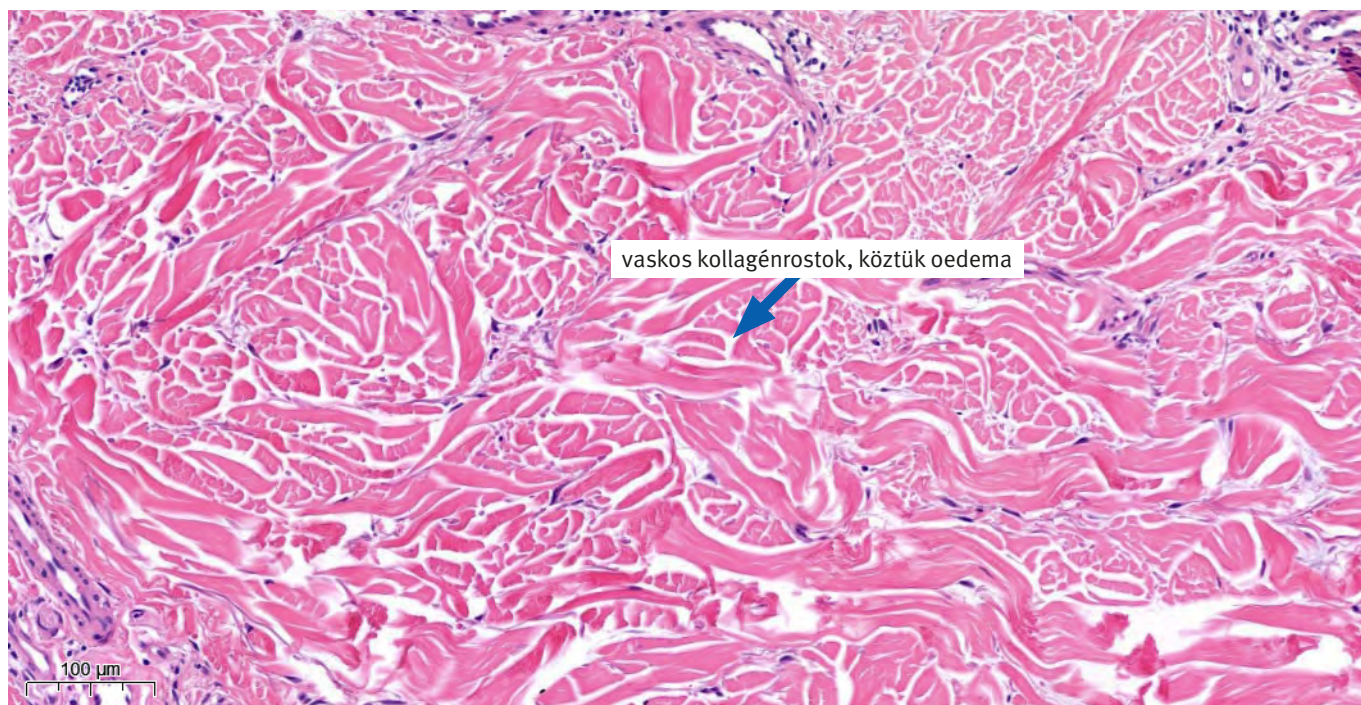
1. ábra. A) enyhe erythema az érintett területen az interscapularis régióban; B) narancshéj-szerű bőr ugyanitt; C) mintavételi heg a jobb vállon



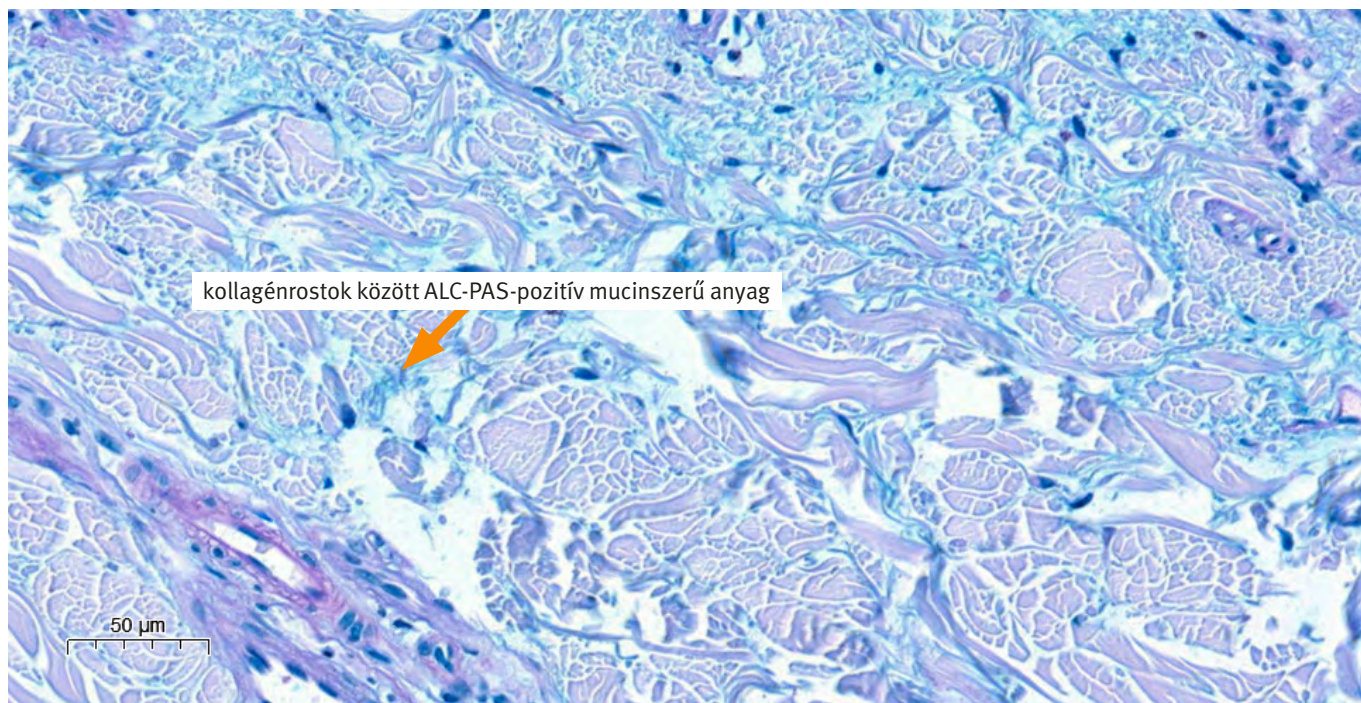
2. ábra. A biopszia melletti terület lágyszultrahang-felvételén a dermális vastagság több mint kétszerese (bal oldal) a páciens normál tapintatú bőréhez képest (jobb oldal)



3. ábra. Az érintett régió szövettani vizsgálata (HE-festés)
A nyilak az enyhe perivaszkuláris krónikus gyulladások helyét mutatják.



4. ábra. Vaskos kollagénkötegek a dermisben (HE-festés)



5. ábra. A kollagénkötegek között mucinózus anyag látható (alciánkék-PAS festés)

A klinikummal együtt értékelve scleroedema diabeticorum diagnózisát állítottuk fel. Antidiabetikus kezeléssel orális szemaglutinokkal bővítettük. A megkezdett gyógytorna és masszázs jó hatásúnak bizonyult. Négy és fél hónap múlva HbA_{1c}-je 7,8% volt, testsúlya 5 kg-mal csökkent, nyaki mozgásai jól kivihetőek lettek.

I TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS

Az elváltozás első hiteles leírása 1753-ból származik, Carlo Curzio nápolyi orvos tollából. A scleroedema adutorum nevet 1902-ben Buschke használta először beszámolójában, az ő szerzői nevével vonult be az irodalomba. Maga az elnevezés, bár a klinikai megjelenés leírása tekintetében találó, mégis pontatlan, ugyanis szöveti szinten nincs jelen sclerosis, ráadásul a betegség gyermekeknél is előfordulhat.¹

1968-ban Graff a scleroedema adutorum Buschke három fő etiológiai típusát különítette el, melyek szövettanilag azonos eltéréseket mutattak. Az 1-es típusba a bakteriális (gyakran *Streptococcus pharyngitis*) vagy virális fertőzés átveszelése után hirtelen fellépő, ám reverzibilis, az esetek túlnyomó többségében néhány hónap vagy 1-2 év alatt visszafejlődő formát sorolta. Ez a klasszikusnak tekinthető típus szerepel Curzio és Buschke eredeti leírásaiban.²

2-es altípusúnak tartotta a paraproteinaemiákhoz, legtöbbször MGUS-hoz vagy myeloma multiplexhez társuló formát. E csoport jellemzője, hogy a jellegzetes bőrtünetek akár évekkel megelőzhetik a hematológiai elváltozások megjelenését.

Végül, de korántsem utolsósorban 3-as típusúnak a scleroedema adutorum Buschke diabetes mellitushoz kapcsolódó változatát nevezte. Az 1970-es évektől mind több közlés látott napvilágot ezen alcsoport megjelenési formáiról, míg 1983-ban a necrobiosis lipoidica diabeticorum mintájára javasolták a scleroedema diabeticorum elnevezést, ami azóta elterjedt az irodalomban.³

I KLINIKAI MEGJELENÉS

A scleroedema diabeticorum a bőr és bőr alatti kötőszövet diffúz megvastagodásával, megkeményedésével,

ujjbenyomatot nem tartó duzzanatával járó, lappangó kezdetű, krónikus, többnyire progresszív lefolyású kötőszöveti betegség. 1-es és 2-es típusú diabéteszben egyaránt előfordulhat, jellemzően nem megfelelő anyagcserehelyezethez társul. Legtöbbször a tarkótájékon kezdődik, majd szimmetrikusan terjed a vállakra és a felső háti régióra. A végtagok disztális része általában nem érintett. Néhány esetben a megkeményedett, indurált bőr erythemás lehet. A bőrfüggelékek nagyrészt megkíméltek; a szisztémás sclerosissal/sclerodermával ellentétben.⁴ Kiterjedtségének függvényében a nyak és a vállöv mozgástartományának beszűkülését, némelykor jelentős mozgáskorlátozottságot, expanszív mellkasfali érintettség esetén restriktív légzőszavart is okozhat.⁵

I PREVALENCIA

Az első átfogó, 1983-ban publikált, 484 cukorbeteg adatait feldolgozó prospektív vizsgálatban a betegség prevalenciája 2,5%, míg egy későbbi, 1988-ban végzett nagy elemszámú (100 fő) tanulmányban ennél jóval magasabb, 14% volt. Etnikai, rasszbeli, illetve geográfiai különbségeket kimutatni eddig nem sikerült.^{6,7} Férfi cukorbetegek körében sokkal gyakrabban fordul elő: 10:1 arányt említenek. Hazai szerzők, Csonka és munkatársai közelmúltban publikált kutatásában egy 113 fős magyarországi mintában fizikális vizsgálattal diagnosztizálva a betegség prevalenciáját 9,7%-nak találták.⁸

I SZISZTÉMÁS TÜNETEK

A bőr és bőr alatti kötőszövet obligát érintettsége mellett több extrakután, belső szervi manifesztációt is leírtak: a szívizom érintettsége ritka, ám rossz prognózist vetíthet előre. Ingerületvezetési zavar mellett keringési elégtelenséghez vezető cardiomyopathia megjelenése esetén fatális kimenetellel is számolhatunk.^{9,10}

A myocardium mellett olykor érintett lehet a nyelv és nyelészavart okozva a nyelőcső, a máj, a lép, a csontok és az ízületek, a csontvelő, a szem, az idegszövet vagy akár a nyálmirigyek. Leírtak scleroedemához társulhat pleurális, perikardiális vagy hasúri folyadékgyülemet is.^{11,12}

DIAGNOSZTIKA/DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKA

Típusos megjelenés (bőrtünetek a nuchális és felső háti régióban), valamint jellemző kórelőzmény (régóta fennálló, rosszul kontrollált diabétesz, túlsúly, dyslipidaemia) mellett fizikális vizsgálattal, tapintási lelet alapján a kórisme nagy biztonsággal felállítható. Definitív diagnózis mindazonáltal csak bőrbiopszia útján nyerhető. Elkülönítő kórisméjében a gyakoribb, oedemához vezető okokon (keringési elégtelenség, pajzsmirigy-alulműködés, hypalbuminaemia) túlmenően említendő a scleromyxoedema, az amyloidosis, a nefrogén szisztémás fibrózis, az eozinofil fasciitis és a szisztémás sclerosis különféle megjelenési formái.¹³

SZÖVETTAN

Kétséges esetben vagy specifikus terápia indítása előtt a klinikai diagnózist mindenképpen ajánlatos szövettani lelettel is alátámasztani.

A legszembetűnőbb hisztopatológiai változások a dermisben következnek be, mely a szokásos vastagságának mintegy négyszeresére is kiszélesedhet. Az elasztikus rostok helyét is részben átvéve vastag kollagénekötegek láthatók a mikroszkóp alatt. A kötegek között mucinózus (mukopoliszacharid, hialuronsav) depozitumok helyezkednek el, melyek megfelelő festési eljárással (alcian-kék-PAS) láthatóvá tehetők. Az epidermis jellemzően megkímélt, a bőrfügelékekkel együtt. A subcutisban a zsírszövet helyét is jórészt durva kollagénekötegek foglalják el.¹⁴

PATOMECHANIZMUS

A betegség pontos patomechanizmusa jelenleg még nem tisztázott, vélelmezhetően immunmechanizmusról van részben szó. Feltételezések szerint diabéteszben a nem enzimikus glikáció károsíthatja a kollagénrostokat, a dermisben található fibroblasztok excesszíven termelnek kollagént és mucint (hialuronsav és mukopoliszacharidok), valamint károsodik a kollagénáz enzim működése is. Más megközelítések szerint a bekövetkező

mikrovaszkuláris károsodás és hypoxia okozza a kollagén és mucin felszaporodását.¹⁵

TERÁPIA

A diagnosztizálásra kerülő betegek alacsony száma miatt randomizált, kontrollált vizsgálat keretében egyelőre egyik terápiás lehetőséget sem vizsgálták, esettanulmányok, esetsorozatok állnak rendelkezésünkre.¹⁶

Minden beteg esetében nagymértékben hozzájárulhat a mozgáskészség fejlesztéséhez, megtartásához a személyre szabott, légzőtornával kiegészített gyógytorna és masszázs. Az irodalom ezután első helyen említi a különféle fényterápiák alkalmazását (PUVA, UVA- és UVB-kezelések). Hatásukra limfocitaapoptózis mellett megváltozik a citokinmilió, csökken a kollagéntermelés, fokozódik a kollagénáz aktivitás, valamint neovaszkularizáció következik be.¹⁷

Kiterjedtebb bőrérinetttség vagy szisztémás tünetek mellett erősebb gyógyszeres beavatkozásra is szükség lehet. Terápiás sikereket közöltek szisztémás és topikális kortikoszteroidok, immunmoduláns készítmények (methotrexat, cyclosporin, cyclophosphamid), antibiotikumok (nagy dózisu penicillin), intravénás immunglobulin, prosztaglandin, pentoxyfillin és XIII-as faktor alkalmazásával. A hatékonynak tűnő kezelések részben az immunmechanizmusokat, részben a fibrózist célozhatják.¹⁸ Ígéretes még, hogy három scleroedema diabeticorumban szenvedő betegnél is jó terápiás hatást értek el a tranilast nevű, korábbiakban asthma bronchiale kezelésében használt gyógyszer alkalmazásával.¹⁹

21 diabéteszes beteg retrospektív vizsgálatát elvégezve Rho és munkatársai megállapították, hogy a javuló glikémiás kontroll a scleroedema diabeticorum tüneteit javító tényező lehet. E szempontból is érdemes törekednünk a szénhidrát-anyagcsere optimalizálására, a már jól ismert mikro- és makrovaszkuláris szövődmények megelőzésének igénye mellett.²⁰

A megkezdett kezelések hatékonyságának megítélésére az érintett terület időszakosan megismételt lágyrész-ultrahangos vizsgálata ajánlható.²¹ A kiterjedtség felmérésére és összehasonlítására egyazon betegen vagy páciensek között a szisztémás sclerosis esetében is használatos, szemikvantitatív ún. módosított Rodnan-féle skin score-t javasolják.²²

ÖSSZEFOGLALÁS

A scleroedema diabeticorum határterületi jellege okán hatványozottan érvényesül mind diagnosztikájában, mind terápiájában a multidiszciplinaritás elve és igénye. A diabetológus, a bőrgyógyász, a patológus, valamint a reumatológus-immunológus szoros együttműködése szükséges,

illetve a gyógykezelésben kiemelt szerepük lehet a gyógytornászoknak, fizioterápiás szakembereknek is.

A betegség közismertségének növelésével több pácienszt diagnosztizálhatnánk, megfelelő esetszámok elérésekor magasabb evidenciaszintű klinikai vizsgálatok végzésére nyílhatna mód, s ez mind eredményesebb terápiás lehetőségek alkalmazásához vezethetne.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ANA: antinukleáris antitest (antinuclear antibody); **AST:** antistreptolizin-titer; **BMI:** testtömegindex (body mass index); **CT:** komputertomográfia (computed tomography); **EKG:** elektrokardiogram; **HbA_{1c}:** glikált hemoglobinn; **ICT:** intenzív konzervatív inzulinkezelés (intensive conservative insulin treatment); **MGUS:** bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathia (monoclonal gammopathy of undetermined significance); **PAS:** periódikus-Schiff-reakció (periodic acid-Schiff); **PUVA:** psoralen és ibolyántúli A kezelés (psoralen and ultraviolet A); **TSH:** thyreoideastimuláló hormon; **UVA:** ibolyántúli A (ultraviolet A); **UVB:** ibolyántúli B (ultraviolet B)

IRODALOMJEGYZÉK

- Capusan I. Curzio's case of scleroderma. *Ann Intern Med* 1972; 76(1): 146. doi:10.7326/0003-4819-76-1-146_2
- Graff R. Discussion of scleroderma adutorum. *Arch Dermatol* 1968; 98: 319-320.
- Cole GW, Headley J, Skowsky R: Scleroderma diabeticorum: a common and distinct cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1983; 6(2): 189-192. doi:10.2337/diacare.6.2.189
- Pereira M, Pinheiro RR, Lencastre A, et al.: Scleroderma diabeticorum. *Dermatol Reports* 2022; 14(4): 9477. doi:10.4081/dr.2022.9477
- García-Arpal M, Bujalance-Cabrera C, Banegas-Illescas ME, et al.: Scleroderma diabeticorum in a patient: an uncommon etiology of restrictive lung pattern. *Dermatol Online J* 2021; 27(3). doi:10.5070/D3273052769
- Cole GW, Headley J, Skowsky R: Scleroderma diabeticorum: a common and distinct cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1983; 6(2): 189-292. doi:10.2337/diacare.6.2.189
- Sattar MA, Diab S, Sugathan TN, et al.: Scleroedema diabeticorum: a minor but often unrecognized complication of diabetes mellitus. *Diabet Med* 1988; 5(5): 465-468. doi:10.1111/j.1464-5491.1988.tb01030.x
- Csonka V, Bódis B, Kovács D, et al.: Screening for the presence of scleroedema adutorum of Buschke in patients with diabetes mellitus: newly diagnosed patients had a high prevalence of dyslipidaemia. *Lipids Health Dis* 2021; 20(1): 47. doi:10.1186/s12944-021-01473-1
- Nakatsuji M, Ishimaru N, Ohnishi J, et al.: Scleroderma with biopsy-confirmed cardiomyopathy: A case report. *J Scleroderma Relat Disord* 2021; 6(3): 311-315. doi:10.1177/23971983211013977
- Wu EB, Fuller LC, Hughes RA, et al.: Images in cardiovascular medicine: Rare cause of cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103(23): 2867. doi:10.1161/hc2301.091931
- Breinin GM: Scleroderma adutorum; ocular manifestations. *AMA Arch Ophthalmol* 1953; 50(2): 155-162. doi:10.1001/archophth.1953.00920030160003
- Ulmer A, Schaumburg-Lever G, Bauer J, et al.: Scleroedema adutorum Buschke. Fallbericht und Literaturübersicht [Scleroderma adutorum Buschke. Case report and review of the literature]. *Hautarzt* 1998; 49(1): 48-54. German. doi:10.1007/s001050050700
- Kreuter A: Scleroedema adutorum: Klinik, Diagnostik, Differenzialdiagnose, therapeutisches Vorgehen [Scleroderma adutorum: Clinical presentation, diagnostic workup, differential diagnosis, treatment option]. *Hautarzt* 2018; 69(11): 908-915. German. doi:10.1007/s00105-018-4259-6
- Foti R, De Pasquale R, Dal Bosco Y, et al.: Clinical and histopathological features of scleroderma-like disorders: An update. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(11): 1275. doi:10.3390/medicina57111275
- Kyriakou A, Zagalioti SC, Lazaridou E, et al.: Scleroderma diabeticorum – A case report. *J Family Med Prim Care* 2021; 10(2): 1037-1039. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_1489_20
- Varjú C, Kumánovics G, Czirájk L, et al.: Scleroderma-like syndromes: Great imitators. *Clin Dermatol* 2020; 38(2): 235-249. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.10.010
- Chaowattanapanit S, Choonhakarn C, Foocharoen C, et al.: Phototherapy in systemic sclerosis: Review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2017; 33(6): 296-305. doi:10.1111/phpp.12331
- Miguel D, Schliemann S, Elsner P: Treatment of scleroedema adutorum Buschke: A systematic review. *Acta Derm Venereol* 2018; 98(3): 305-309. doi:10.2340/00015555-2846
- Sun M, Yang F, Hou M. Successful treatment of scleroderma diabeticorum with tranilast: Three Case Reports. *Diabetes Care*. 2018; 41(4): e40-41. doi:10.2337/dci17-1994
- Rho YW, Suhr KB, Lee JH, et al.: A clinical observation of scleroderma adutorum and its relationship to diabetes. *J Dermatol* 1998; 25(2): 103-107. doi:10.1111/j.1346-8138.1998.tb02358.x
- Ha DH, Lee MJ, Kim SJ: Ultrasonographic findings of scleroderma adutorum of buschke involving the posterior neck. *Korean J Radiol* 2018; 19(3): 425-430. doi:10.3348/kjr.2018.19.3.425
- Knobler R, Moynzadeh P, Hunzelmann N, et al.: European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin. Part 2: Scleromyxedema, scleroderma and nephrogenic systemic fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(10): 1581-1594. doi:10.1111/jdv.14466