

Nekrobiotický xantogranulom – vzácná kožní komplikace u nemocného s mnohočetným myelomem

L. Zahradová¹, Z. Adam¹, J. Feit², J. Stupalová³, R. Koukalová³, R. Hájek¹, J. Mayer¹

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

² Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Josef Feit, CSc.

³ Oddělení nukleární medicíny a pozitronové emisní tomografie Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolčák

Souhrn: Nekrobiotický xantogranulom je vzácné chronické kožní destruktivní granulomatózní onemocnění, jehož výskyt je spojován se současnou přítomností monoklonální gamapatie. Výskyt léze může být spojen se subjektivními symptomy jako pálení, pocit napětí či bolest. Vzhledem ke vzácnosti onemocnění není známa optimální léčba. Přes částečné léčebné úspěchy se onemocnění často znovu objevuje. V práci popisujeme případ 87letého pacienta s touto vzácnou kožní komplikací. Nemocného jsme sledovali od jeho 76 let pro monoklonální gamapatii nejasného významu, dlouhodobě stabilní. V březnu roku 2008 se objevilo nebolestivé zduření na levém předloktí, histologický závěr zněl granulomatózní změny nejasné etiologie. V lednu roku 2009 se objevil nový zdravotní problém – bolesti v oblasti pravé Achillovy šlachy. V průběhu několika měsíců se pak na bérkách obou dolních končetin objevily bolestivé indurace s maximem v oblasti obou Achillových šlach. Histologické vyšetření biopsie ložiska bylo uzavřeno jako rozsáhlý nekrobiotický xantogranulom, nález byl stejný jako v biopsii útvaru na předloktí. Vzhledem k tomuto nálezu a zvažované léčbě byla provedena trepanobiopsie, kde bylo prokázáno 10–15% plazmocytů, diagnóza byla tedy přehodnocena na mnohočetný myelom. V rámci přehodnocení onemocnění bylo provedeno PET/CT s nálezem četných kožních a podkožních infiltrátů s maximem na bérkách se SUV až 10. Vzhledem k věku a komorbiditám jsme zvolili šetrnou perorální léčbu v kombinaci cyklofosfamid a prednison a vzhledem k vysoké míře patologicky aktivní tkáně byla provedena analgetická radioterapie na bolestivá ložiska v oblasti Achillových šlach. Efekt byl regrese ložisek a zejména úleva od bolestí. Bohužel po 1–2 měsících od ukončení radioterapie se znovu bolestivost ložisek zhoršila. Laboratorně bylo dosaženo minimální odpovědi hodnocené dle poklesu monoklonálního imunoglobulinu, po 6 cyklech léčby však nedošlo k dalšímu poklesu, léčba byla tedy ukončena. Další léčba pacienta je svízelná vzhledem k jeho věku a komorbiditám, nyní má pouze symptomatickou léčbu.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – nekrobiotický xantogranulom – kožní ložiska – granulomatózní onemocnění

Necrobiotic xanthogranuloma – a rare cutaneous complication in a patient with multiple myeloma

Summary: Necrobiotic xanthogranuloma is a rare chronic destructive granulomatous disease of the skin, the incidence of which is being associated with concurrent presence of monoclonal gammopathy. The presence of a lesion might be linked to subjective symptoms such as burning, feeling of tension or pain. Because of its rare incidence, optimum treatment is not known. Despite partial treatment success, the disease tends to recur. The present paper describes a case of an 87 years old patient with this rare cutaneous complication. The patient was followed up from the age of 76 for long-term stable monoclonal gammopathy of unknown significance. In March 2008, painless swelling occurred on the left forearm; histological examination suggested granulomatous changes of uncertain aetiology. A new health complaint occurred in January 2009 in a form of pain in the area of the right Achilles tendon. Subsequently, painful indurations have developed over a period of several months in the crura of both legs, with a maximum in the area of both Achilles tendons. Histological examination of biopsy specimens identified an extensive necrobiotic xanthogranuloma, the finding was the same as that for the formation found in the forearm. Considering this finding and the proposed treatment, trephine biopsy was performed, where 10–15% of plasma cells were detected; the diagnosis was, therefore, reviewed and changed to multiple myeloma. As part of the disease re-evaluation, PET/CT was performed that showed multiple cutaneous and subcutaneous infiltrates with a maximum in both crura with SUV up to 10. Considering the age and co-morbidities, we selected oral combination treatment with cyclophosphamide and prednisone and, considering the high level of pathologically active tissue, analgesic radiotherapy was performed at painful foci in the area of Achilles tendons. This resulted in regression of the foci and, importantly, pain relieve. Unfortunately, soreness of the foci had worsened 1–2 months after radiotherapy completion. Laboratory results showed the minimum response evaluated according to a reduction of monoclonal immunoglobulin. However, no further reduction was observed after 6 cycles and thus the treatment was terminated. Further treatment of the patient is difficult because of his age and co-morbidities; at present, he is on symptomatic treatment only.

Key words: multiple myeloma – necrobiotic xanthogranuloma – cutaneous foci – granulomatous disease

Úvod

Nekrobiotický xantogranulom je velmi vzácné chronické kožní destruktivní granulomatózní onemocnění, jehož výskyt je v literatuře často spojován se součas-

nou přítomností monoklonální gamapatie [1]. Xantogranulom je označení pro žlutou či žlutooranžovou tkáň, která tvoří uzlíky (granulomy). Histologický popis léze je nad rámec tohoto

sdělení, ve stručnosti je typická přítomnost makrofágů naplněných tukovými buňkami, inkluze cholesterolu, kolagenní nekrobióza, mohou být přítomny i zánětlivé buňky, lymfocyty, plazmo-



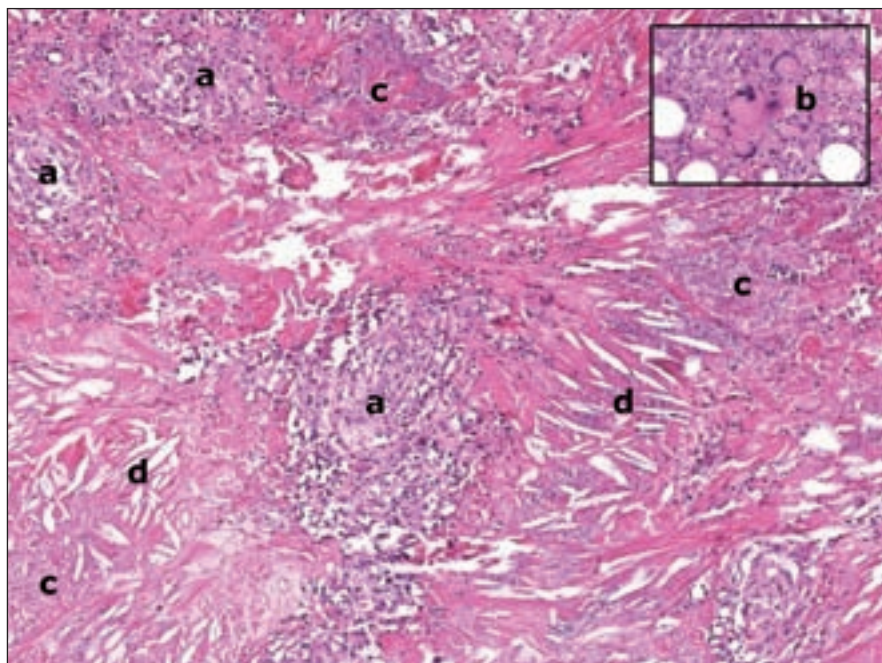
Obr. 1. Klinický obraz. Ložisko nekrobiotického xantogranulomu na pravém bérce v oblasti Achillovy šlachy.

cyty, makrofágy a obrovské Toutonovy buňky [1–3]. Nejčastější lokalizace lézí je na flexorové straně končetin, trupu a očních víčkách [4], mohou se ale vyskytovat i mimokožní manifestace v různých nitrohručních a nitrobřišních orgánech, nejčastěji v respiračním traktu a srdci [5]. Výskyt léze může být spojen se subjektivními symptomy jako pálení, pocit napětí či bolest. Patogeneze onemocnění není dosud objasněna, ač existuje řada teorií – od nejrozšířenější teorie o vlivu monoklonálního imunoglobulinu, který tvoří komplexy s cirkulujícími lipoproteiny, a tyto komplexy pak vyvolávají granulomatózní zánět [6,7] nebo formování granulomů vyvolává přímo monoklonální imunoglobulin, který je funkčně podobný lipoproteinům [8], přes infekční příčinu zánětu (spirochety) [9] až po vliv tkáňové hypoxie [10].

Popis případu

87letý pacient je u nás sledován od roku 1999 pro monoklonální gamapatií IgG k zjištěnou náhodně v rámci neurologického došetření pro polyneuropatii. Po standardních vyšetřeních byla v roce 1999 diagnóza uzavřena jako monoklonální gamapatie nejasného významu, bez průkazu myelomu či jiné lymfoproliferace. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu byla v roce 1999 jen 12,6 g/l, koncentrace polyklonálních imunoglobulinů byla v mezích normy, v kostní dřeni 0,8% plazmocytů.

Tento muž byl 10 let pravidelně sledován, koncentrace monoklonálního



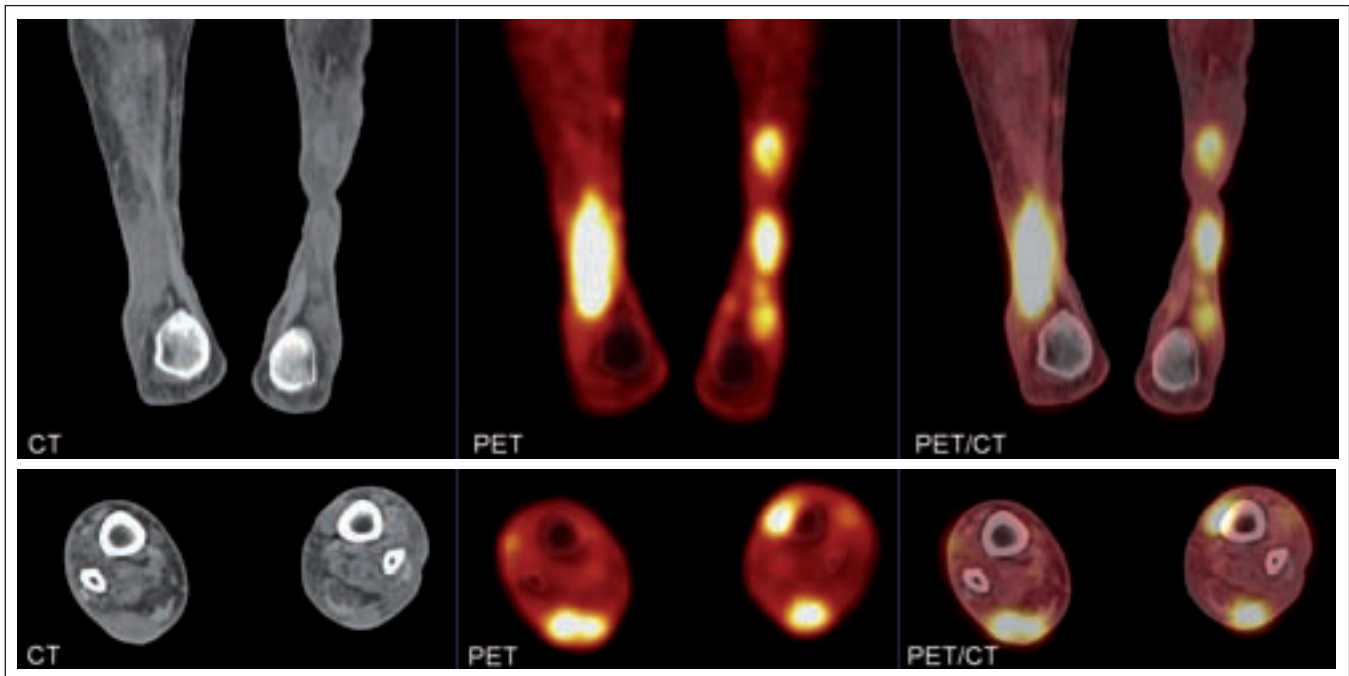
Obr. 2. Histologický nále z ložiska nekrobiotického xantogranulomu.

V celém rozsahu koria je hustý histiocytární infiltrát (a), který zasahuje až do tukové tkáně ve spodině excize. Histiocyty mají širokou eozinofilní cytoplazmu, někde mírně zrnitou. Jádra jsou velká, světlá, chromatin je jemný, v některých buňkách jsou nevelká jadérka. Jednotlivě i ve skupinách se nacházejí obrovské histiocytární elementy s širokou cytoplazmou a vícečetnými jádry (b). Ojedíněle jsou přítomny pravidelné mitózy. V infiltrátu dochází k rozsáhlé nekrotizaci (c). Přítomny jsou drobné nekrózy s jaderným popraškem i rozsáhlé oblasti nekrózy, tvořené eozinofilní hmotou s hojnými štěrbinami po cholesterolových krystalech (d).

imunoglobulinu se v průběhu sledování mírně zvýšila, hodnoty se pohybovaly mezi 16 a 25 g/l. V březnu roku 2008 se nemocnému objevil nebolestivý nádorek na levém předloktí. Vzhledem k podezření na možný přechod do myelomu s extramedulární manifestací byla provedena excize ložiska. Výsledek histologického vyšetření zněl: kožní excize s granulomatózními změnami nejasné etiologie, v diferenciální diagnóze nekrobiosis lipoidica, nelze vyloučit polékové změny. Dle vyjádření patologa je léze v této lokalizaci velmi neobvyklá. Nemocný neměl žádné jiné nové klinické potíže, monoklonální imunoglobulin zůstal stabilní, nadále proto docházel na pravidelné kontroly.

V lednu roku 2009 se však objevil nový zdravotní problém. Nemocný si stěžoval na bolesti v oblasti pravé Achillovy šlachy, v průběhu několika měsíců se pak na bérkách obou dolních konč-

tin objevily bolestivé indurace s maximem v oblasti obou Achillových šlach, bolestivé na tlak, ale i spontánně citlivé zejména v noci (obr. 1). Původ této granulomatózní indurace neměl vysvětlení v žádném úrazu ani mechanickém dráždění. Proto jsme přistoupili k punkční biopsii z ložiska. V histologickém vyšetření byl popisován v celém rozsahu koria hustý histiocytární infiltrát, který zasahuje až do tukové tkáně ve spodině excize, v infiltrátu dochází k rozsáhlé nekrotizaci. Přítomny jsou drobné nekrózy s jaderným popraškem i rozsáhlé oblasti nekrózy, tvořené eozinofilní hmotou s hojnými štěrbinami po cholesterolových krystalech. Mezi histiocyty je silná pozitivita na CD68, Ki67 pod 2% jader histiocytů. V okolním infiltrátu byla popisována přítomnost lymfocytů a dále plazmatických buněk, u kterých ale nebyla prokázána klonalita. Vyšetření bylo uzavřeno jako rozsáhlý nekrobiotický xantogra-



Obr. 3. Zobrazení ložisek nekrobiotického xantogranulomu na PET/CT.

Na první sérii zobrazení jsou vidět v koronárním řezu četné infiltráty v distální části obou bérců. Největší infiltrát v distální části pravého bérce dorzálně asi $3,5 \times 2$ cm, v kraniokaudálním rozměru až 10 cm. Na druhé sérii zobrazení je infiltrát v transverzálním řezu, hloubka největšího infiltrátu je až 2 cm.

nulom. Nález byl stejný jako v histologickém vyšetření z tumoru levého předloktí (obr. 2). V červenci roku 2009 byl nemocný pro zhoršující se bolestivost v místě postižení ošetřen na chirurgii, kde byla provedena evakuace nekrotických hmot a nemocnému se výrazně ulevilo, ložiska postižení se však dále rozšiřovala a bolestivost se opět zhoršovala. U pacienta jsme provedli kontrolní trepanobiopsii s cílem zjistit, zda již monoklonální gamapatie nejasného významu netransformovala v mnohočetný myelom. V kostní dřeni bylo nalezeno 10–15 % plazmocytů, což již odpovídá diagnóze mnohočetného myelomu. Dále jsme v rámci přeshetření nemoci provedli PET-CT vyšetření. V kůži a podkoží DKK dominantně obou bérců byly popisovány četné infiltráty až do hloubky 2 cm, ve všech infiltrátech popisovaných na CT byla zjištěna patologická akumulace ^{18}F FDG, v některých oblastech zejména v dolní části pravého bérce hodnoty SUV velmi vysoké – SUV až 10. Největší infiltrát byl v distální části pravého bérce – dosahoval rozměrů $10 \times 3,5 \times 2$ cm (obr. 3). Dále bylo popisováno nespe-

cifické prosáknutí podkoží se zvýšenou denzitou v oblasti stehen a zejména bérců i tam, kde nedocházelo ke kumulaci ^{18}F FDG a ani nebyl klinický korelát. Mohlo se jednat o nespecifickou reakci organismu na probíhající proces v podkoží.

Léčba pacienta je obtížná pro jeho vyšší věk, tíživou sociální situaci a malou mobilitu, proto jsme zvolili šetrnou perorální léčbu v kombinaci cyklofosfamid a prednison a vzhledem k vysoké míře patologicky aktivní tkáně v nejvíce bolestivých lokalizacích v oblasti Achillových šlach jsme indikovali analgetickou radioterapii. Analgetická radioterapie proběhla v celkové dávce 20 Gy (10krát 2 Gy) a po dokončení radioterapie byla patrná nejen regrese ložisek, ale pacient také udával výraznou subjektivní úlevu od bolestí. Bohužel po 1–2 měsících od ukončení radioterapie se znovu bolestivost ložisek zhoršila. Laboratorně bylo dosaženo minimální odpovědi hodnocené dle poklesu monoklonálního imunoglobulinu, po 6 cyklech léčby však nedošlo k dalšímu poklesu, léčba byla tedy ukončena. Další léčba pacienta je svízelná vzhle-

dem k jeho věku a komorbiditám, nyní má pouze symptomatickou léčbu.

Diskuze

Nekrobiotický xantogranulom je velmi vzácné kožní onemocnění asociované s monoklonální gamapatií, které může významně zhoršovat kvalitu života pacienta. Spojení s monoklonální gamapatií bylo opakovaně dokumentováno [4,11,12], ač nebyla prokázána přímá patognomická souvislost s monoklonálním imunoglobulinem ani plazmocyty [4]. Léčba onemocnění je obtížná, vzhledem k jeho raritnímu výskytu není stanoven žádný optimální léčebný postup, neproběhly žádné randomizované klinické studie. Dosud bylo v literatuře popsáno asi 100 případů nekrobiotického xantogranulomu, většinou ve formě kazuistik. V léčbě byly více či méně úspěšně zkoušeny kortikosteroidy, a to jak systémově, tak lokálně, dále alkylační cytostatika (cyklofosfamid, melfalan, chlorambucil), v případě podání chloambucilu byla popisována úspěšnost léčby asi v 50 %, obdobně při použití melfalanu. Byl zkoušen i thalidomid v kom-

binaci kortikosteroidy v případě mnohočetného myelomu. Vymizení kožních morf i monoklonálního imunoglobulinu bylo popsáno při použití lenalidomidu [13]. V několika případech byla použita radioterapie na ložisko s částečným efektem stejně jako u našeho pacienta. Podrobný přehled publikovaných způsobů a výsledků léčby je popsán v článku Adama et al [14]. Přes částečné úspěchy v léčbě se onemocnění zpravidla znovu objeví, jak tomu bylo i u našeho pacienta. Diagnostika a léčba nekrobiotického xantogranulomu vyžaduje další výzkum.

Práce byla podpořena grantem NS10387.

Literatura

1. Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P et al. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. *Eur J Med Res* 2005; 10: 93–104.
2. Winkelmann RK, Dahl PR, Perniciaro C. Asteroid bodies and other cytoplasmic inclusions in necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 967–970.
3. Randell PL, Heenan PJ. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 114–115.
4. Wood AJ, Wagner MV, Abbott JJ et al. Necrobiotic xanthogranuloma: a review of 17 cases with emphasis on clinical and pathologic correlation. *Arch Dermatol* 2009; 145: 279–284.
5. Winkelmann RK, Litzow MR, Umberto IJ et al. Giant cell granulomatous pulmonary and myocardial lesions in necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1028–1033.
6. Bullock JD, Bartley GB, Campbell RJ et al. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia: case report and pathogenetic theory. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 342–354.
7. Hafner O, Witte S, Schmidt RE et al. Necrobiotic xanthogranuloma in IgG kappa plasmacytoma and Quincke edema. *Hautarzt* 1994; 45: 339–343.
8. Fernández-Herrera J, Pedraz J. Necrobiotic xanthogranuloma. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 108–113.
9. Zelger B, Eisendle K, Mensing C et al. Detection of spirochetal microorganisms by focus-floating microscopy in necrobiotic xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1026–1030.
10. Robertson DM, Winkelmann RK. Ophthalmic features of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 173–183.
11. Finan MC, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. A review of 22 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 376–388.
12. Martínez Fernández M, Rodríguez Prieto MA, Ruiz González I et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 328–331.
13. Silapunt S, Chon SY. Generalized necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with lenalidomide. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 273–276.
14. Adam Z, Zahradová L, Krejčí M et al. Difúzní a plošná normolipidemická xantomatóza a nekrobiotický xantogranulom, asociované s monoklonální gamapatií – přínos PET-CT pro stanovení rozsahu nemoci a zkušenosti s léčbou. *Popis dvou případů a přehled literatury. Vnitř Lék* 2010; 56: 1158–1168.

MUDr. Lenka Zahradová

www.fnbrno.cz

e-mail: lzahradova@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 9. 9. 2010