

# Escleromixedema: informe de un caso clínico

## Scleromyxedema: Case Report

Zamira Faride Barragán Estudillo<sup>1</sup>, Rosa María Guevara Castillo<sup>2</sup>,  
María Magdalena López Ibarra<sup>3</sup>, Marissa de Jesús Quintal Ramírez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de segundo año, Servicio de Dermatología

<sup>2</sup> Médica adscrita, Servicio de Dermatología

<sup>3</sup> Jefa, Servicio de Dermatología

<sup>4</sup> Médica adscrita, Servicio de Anatomía Patológica

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza (UMAE), Instituto Mexicano del Seguro Social

### RESUMEN

Escleromixedema es una mucinosis cutánea caracterizada por una erupción papular generalizada con depósitos de mucina, incremento en la proliferación de fibroblastos, fibrosis y gammagammapatía monoclonal, en ausencia de enfermedad tiroidea. En 1954 Gottron introdujo el término para denominar a la variante esclerótica de la mucinosis papular y desde entonces se han reportado casos en que las pápulas liquenoides y las lesiones escleriformes son la constante. Debido a la rareza de esta dermatosis se describe el siguiente caso en una paciente diabética.

**PALABRAS CLAVE:** Escleromixedema, mucinosis, gammagammapatía monoclonal.

### ABSTRACT

Scleromyxedema is a cutaneous mucinosis featuring generalized papular eruption, mucin deposits, fibroblast proliferation, fibrosis and monoclonal gammopathy without concurrent thyroid disease. Gottron introduced the term scleromyxedema in 1954 to describe the sclerotic variant of papular mucinosis. Several authors have described patients presenting lichenoid papules and scleroderma-like lesions. This is the case report of a 69 year-old diabetic female with this rare entity.

**KEYWORDS:** Scleromyxedema, mucinosis, monoclonal gammopathy.

### Introducción

Escleromixedema, también conocido como síndrome de Arndt-Gottron,<sup>1</sup> es una rara enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por presentar una erupción simétrica y extensa conformada por pápulas firmes y de aspecto céreo; acompañadas de marcada esclerosis e induración de la piel; localizadas en cara, cuello, parte superior del tronco, manos y antebrazos; y en la mayoría de los casos, asociada con gammagammapatía monoclonal y trastornos sistémicos.<sup>1,2</sup>

El estudio histopatológico revela depósitos de mucina en la dermis reticular superior y media; aumento de fibras de colágeno; y proliferación de fibroblastos.<sup>1,2</sup> Gran parte de los casos descritos en la literatura como liquen mixedematoso o mucinosis papulosa, sin indicación de subtipo, en realidad corresponde a escleromixedema con gammagammapatía monoclonal.<sup>2,3</sup>

A continuación se describe el caso de una paciente diabética con escleromixedema de extensa expresión dermatológica.

### Caso clínico

Mujer de 69 años de edad, originaria y residente del Estado de México, con diagnóstico de diabetes mellitus de 20 años de evolución, en tratamiento y bajo control médico. Acude por un cuadro de 9 meses de evolución consistente de una dermatosis diseminada, bilateral y simétrica que inició en la región maleolar y fue diseminándose de forma ascendente con afectación gradual de muslos, tórax anterior, tórax posterior, brazos y cabeza. La dermatosis estaba constituida por neoformaciones en placa, con bordes elevados y eritematosos, centro atrófico y dolorosas a la manipulación. Al momento del interrogatorio, la pacien-

### CORRESPONDENCIA

Zamira Faride Barragán Estudillo ■ zamira\_barragan@hotmail.com

Servicio de Dermatología, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza Seris/Zaachila s/n, Colonia La Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco, México D.F. Teléfono: 5724-5900 ext. 24085

te refiere un manejo inicial con esteroide tópico de baja potencia durante 2 meses, sin remisión de la dermatosis (Fotografía 1).

Se solicitan exámenes generales de rutina con los siguientes resultados:

*Biometría hemática:* hemoglobina 13.5 g/dl, hematocrito 41.4%, VCM 93.9 fL, HCM 30.7 pg, CMHC 32.7 g/dl, leucocitos 13.9 K/ml (62.8% de neutrófilos y 20.3% de linfocitos) y plaquetas 357 K/ml.

*Química sanguínea:* glucosa en 337 mg/dl, BUN 23.5, creatinina sérica 0.74 mg/dl, colesterol total 169 mg/dl, proteínas totales en 7.1 a expensas de fracción gamma.

*Pruebas de función tiroidea:* TSH 4.0, T4L 0.8 y T3 88.4 (dentro de límites normales).

Con base en los informes de laboratorio y lo sugestivo del cuadro clínico, se decide tomar biopsia de piel de una de las lesiones. La tinción HE mostró depósitos de mucina en dermis reticular superior y media, así como esclerosis y proliferación de fibroblastos con aspecto alar-

gado. La tinción especial de azul alcián fue positiva para mucina (Fotografía 2).

Se remite el caso a hemato-oncología para realizar estudios de extensión; sin embargo, la paciente se rehúsa y no regresa a la consulta de control.

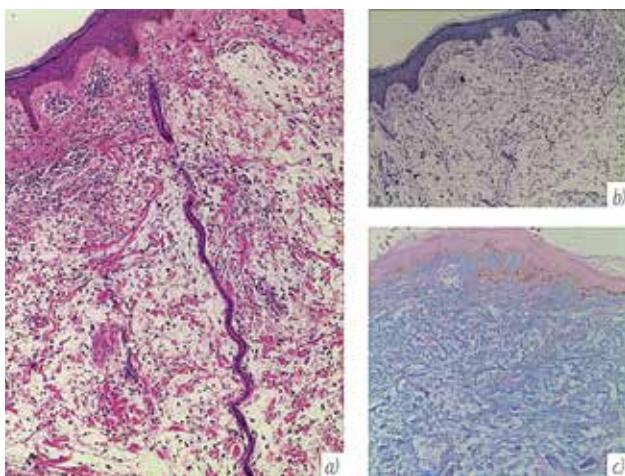
### Comentario

El caso presentado es el característico cuadro intenso a menudo descrito en la literatura sobre esta dermatosis, ya que nuestra paciente presentaba pápulas liquenoides sobre piel engrosada y discretamente indurada, con localización típica de escleromixedema.

Dado que las lesiones progresaron gradualmente a lo largo de varios meses, al momento de acudir a consulta la paciente presentaba una marcada desfiguración facial. Sin embargo, además de las lesiones cutáneas, presentaba también una importante afección osteomuscular que se manifestaba como mialgias y artralgias acompañadas de severa astenia y adinamia, todo lo cual imposibilitaba la



**Fotografía 1.** Se observan neoformaciones en placa eritematosas con afección en la cara (a), los brazos (b), piernas (c) y tronco en cara anterior y posterior (d y e),



**Fotografía 2.** Se observa en corte histológico con HE 40X depósitos de mucina en dermis reticular superior y media, además de proliferación de fibroblastos (a y b). La tinción especial de azul alcán mostró positividad para mucina (c).

marcha e incluso la bipedestación, de modo que la paciente quedó confinada a una silla de ruedas dos meses antes de establecer nuestro diagnóstico.

Escleromixedema forma parte del grupo II de la clasificación general de los trastornos dermatológicos asociados con gammapatías monoclonales (Cuadro 1), la cual incluye otras dermatosis secundarias al depósito de material biológico producido por las clonas de las células plasmáticas.<sup>3,4</sup> Si bien el mecanismo de generación de este tipo de dermatosis no se ha esclarecido del todo, se ha observado una fuerte asociación con enfermedades monoclonales, por lo que estas dermatosis deben considerarse paraneoplásicas.<sup>4,5,6</sup>

**Cuadro 1.** Clasificación general de los desórdenes dermatológicos asociados con gammapatías monoclonales.

GRUPO I	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macroglobulinemia de Waldenström</li> <li>• Amiloidosis</li> <li>• Síndrome POEMS (mieloma osteoesclerótico) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Crioglobulinemia</li> <li>– Plasmocitoma</li> </ul> </li> </ul>	
GRUPO II	
ALTA ASOCIACIÓN	BAJA ASOCIACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escleromixedema</li> <li>• Escleroderma</li> <li>• Xantogranuloma necrobiótico</li> <li>• Xantoma plano</li> <li>• Síndrome de Schnitzler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pioderma gangrenoso</li> <li>• Síndrome de Sweet</li> <li>• Dermatosis neutrofílicas</li> <li>• Asociación desconocida</li> <li>• Eritema elevatum diutinum</li> <li>• Dermatosis pustular subcórnea</li> </ul>

El cuadro clínico se caracteriza por una erupción diseminada simétrica, conformada por pápulas firmes, de aspecto céreo y diámetros variables de 1-4 mm, las cuales pueden ser confluentes o formar placas, y afectan principalmente manos, antebrazos, cara, cuello, tronco y piernas, donde la piel adquiere un aspecto brillante y esclerótico.

Algunos autores han descrito la concurrencia de esclerodactilia, disminución de la apertura bucal y de los arcos de movilidad, y en casos muy graves el desarrollo de facies leonina.<sup>7</sup>

Además del cuadro cutáneo, se han descrito manifestaciones musculosqueléticas que afectan hasta 90% de los pacientes y se expresan como mialgias, artralgias o debilidad muscular generalizada, en ocasiones asociadas con elevación de enzimas musculares y cambios electromiográficos. Algunos individuos (hasta 60%) desarrollan también sintomatología gastrointestinal (disfagia y reflujo), afección pulmonar (con patrones restrictivos u obstructivos) e involucramiento del sistema nervioso central (menos de 10% de los pacientes).<sup>7</sup>

En estudio histológico revela depósitos de mucina en la dermis reticular superior y media, aumento de colágeno y proliferación de fibroblastos con distribución irregular, la cual se vuelve aún más evidente en estudios ultraestructurales con microscopía electrónica de transmisión, los cuales muestran la presencia de abundantes fibroblastos en dermis dispuestos entre gruesos paquetes de fibras de colágeno, y amplias formaciones redondeadas de material mucoide que ponen de manifiesto la severa fibrogénesis de este padecimiento.<sup>2</sup>

Aún no se esclarece la causa de este incremento en los fibroblastos, aunque se ha observado que el suero de estos pacientes es capaz de estimular, *in vitro*, la proliferación de fibroblastos,<sup>8,9</sup> es decir, en presencia de suero normal, los fibroblastos de los pacientes con escleromixedema son capaces de estimular cantidades de ácido hialurónico muy superiores a las que producen los fibroblastos de pacientes sanos, lo que sugiere que los fibroblastos anómalos son capaces de sintetizar mucina en cantidades elevadas.<sup>9</sup>

Yaron, Yaron y Brenner<sup>9</sup> demostraron una elevación de los niveles de prostaglandina E y producción incrementada de ácido hialurónico en fibroblastos cultivados y estimulados con el suero de pacientes con escleromixedema, proponiendo la existencia de un factor circulante que estimula la producción de mucina, aunque no fue posible describirlo.<sup>8,9</sup> Hace poco se propuso que la proteína M desempeña un papel importante en la génesis de los fibroblastos aberrantes, pero esto tampoco se ha demostrado.<sup>10</sup>

En cuanto al tratamiento del escleromixedema, se han descrito múltiples esquemas. De ellos, los más comentados incluyen el uso de corticoides tópicos y sistémicos, y medidas terapéuticas adicionales como PUVA, retinoides orales, fotoquimioterapia extracorpórea y pulsos de corticoides de alta potencia. Algunos autores han informado de una buena respuesta terapéutica a ciclosporina, interferón alfa, trasplante autólogo de células madre e incluso, el empleo de inmunoglobulina intravenosa tanto en esquemas monoterapéuticos como asociados con otros fármacos.<sup>11,12,13,14,15,16</sup>

La presencia de gammapatía monoclonal y la posibilidad de evolución hacia mieloma ha conducido al uso de monoquimioterapia con clorambucilo, ciclofosfamida y particularmente, melfalán.<sup>11,12</sup> Las dosis y vías de administración de este último son variables y oscilan entre dosis bajas (2-4 mg/día) durante varios meses y/o años hasta ciclos que combinan 10 mg de melfalán con 15 mg de prednisona.<sup>10,11</sup> En general, los resultados han sido buenos, con resolución parcial o total de las lesiones cutáneas en la mayoría de los casos; sin embargo, esta terapia no está exenta de efectos secundarios importantes que incluyen el desarrollo de sepsis o neoplasias hematológicas. Dinneen y Dicken<sup>14</sup> informan de una importante mortalidad con el uso de melfalán, ya que de una población de 17 pacientes tratados, 6 defunciones pudieron atribuirse directamente al desarrollo de sepsis secundaria al uso de esta sustancia.

Informes como ése han ocasionado que se propongan nuevas estrategias terapéuticas como el empleo de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), sobre todo en individuos con contraindicaciones directas para el empleo de esquemas quimioterapéuticos o bien, en pacientes refractarios al tratamiento.

En 2008, Blum, Wigley y Hummers<sup>15</sup> publicaron una serie de 10 pacientes tratados con IGIV en dosis de 400 a 1,000 mg/kg/día, durante 2 a 5 días, hasta alcanzar una dosis total de 2g/kg. Después de ello, IGIV se administró mensualmente durante 6 meses, continuando con un esquema de intervalos variables de 6-12 semanas, dependiendo de la respuesta clínica; aunque los resultados fueron satisfactorios, ese equipo de investigadores no logró la remisión total de la dermatosis. Por su parte, Brunet-Possenti *et al.*<sup>16</sup> proponen una terapia mixta de IGIV con lenalidomida la cual, al parecer, es una prometedora alternativa terapéutica. En su informe, los autores señalan que la combinación de IGIV 2 g/kg IGIV con lenalidomida 25 mg diarios produjo la remisión total de la dermatosis tras 6 infusiones de IGIV. Tras este esquema terapéutico y

con la terapia de mantenimiento oral con lenalidomida, no se registraron recaídas durante el periodo de seguimiento a 24 meses.<sup>16</sup>

## Conclusiones

Escleromixedema es una enfermedad sistémica de curso crónico e impredecible, a veces mortal, para la que no existe un consenso terapéutico debido a la rareza del trastorno y el desconocimiento de su etiopatogenia.

## REFERENCIAS

1. Bata-Csorgo Z, Husz S, Foldes M, Korom J, Molnar K, Morvay M, *et al.* "Scleromyxedema". *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 343-346.
2. Gómez-Díez S, Maldonado C, López-Escobar M, Manjón JA, Jalón A, Rodríguez-Vigil T, Pérez-Oliva N. "Escleromixedema". *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94(9): 627-630.
3. Godby A, Bergstresser P, Chaker B, Pandya A. "Fatal scleromyxedema: Report of a case and review of the literature". *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 289-294.
4. Daoud M, Lust John, Kyle R, Pittelkow M. "Monoclonal gammopathies and associated skin disorders". *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(4): 507-535.
5. Rongioletti F, Rebora A. "Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema". *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 273-281.
6. Stetsenko G, Vary J, Olerud J, Argenyi Z. "Unusual granulomatous variant of scleromyxedema". *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 346-349.
7. Rey J, Luria R. "Treatment of scleromyxedema and the dermatoneuro syndrome with intravenous immunoglobulin". *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1037-1041.
8. Godby A, Bergstresser P., Chaker B, Pandya M. "Fatal scleromyxedema: Report of a case and review of the literature". *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 289-294.
9. Yaron M, Yaron I, Brenner S. "Lichen myxedematosus (Scleromyxedema) serum stimulates hyaluronic acid and prostaglandin production by human fibroblasts". *Rheumatol* 1985; 12: 171-175.
10. Horn K, Horn M, Swan J, Singhal S, Guitart J. "A complete and durable clinical response to high-dose dexamethasone in a patient with scleromyxedema". *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: S120-123.
11. Heyman W. "Scleromyxedema". *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 890-891.
12. Iranzo P, Lopez-Lerma I, Blade J, Rovira M, Herrero C. "Scleromyxedema treated with autologous stem cell transplantation". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 129-130.
13. Lacy MQ, Hogan WJ, Gertz MA, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Hayman S, *et al.* "Successful treatment of scleromyxedema with autologous peripheral blood stem cell transplantation". *Arch Dermatol* 2005; 141: 1277-1282.
14. Dinneen AM, Dicken CH. "Scleromyxedema". *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 37-43.
15. Blum M, Wigley FM, Hummers LK. "Scleromyxedema: a case series highlighting long-term outcomes of treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG)". *Medicine* 2008; 87: 10-20.
16. Brunet-Possenti F, Hermine O, Marinho E, Crickx B, Descamps V. "Combination of intravenous immunoglobulins and lenalidomide in the treatment of scleromyxedema". *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(2): 319-320.