Escleromixidema: a propósito de un caso

Rosanelly Roye, Miguel López, Juan Morantes, Mariela Zamora, Katrina Fernández

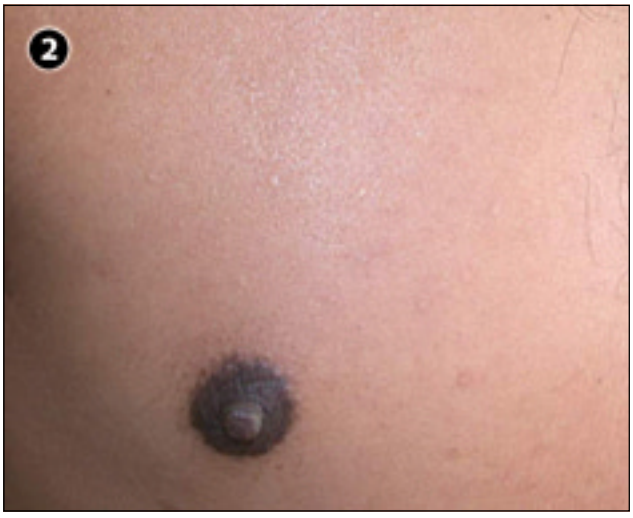
Médico Adjunto, Departamento de Dermatologia, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas, Venezuela. E-mail: rosanellyroye@yahoo.com

Introducción

El escleromixedema es una enfermedad rara que forma parte de las mucinosis cutánea dérmicas. Fue descrito originalmente por Dubreuilh y Reitman en 1908. En 1954 Gottron y Arndt lo describieron como placas infiltradas en la piel, de aspecto edematoso pero de consistencia firme, proliferación de fibroblastos y depósito excesivo de mucopolisacáridos ácidos en la dermis, aunado a la presencia de una inmunoglobulina monoclonal, en ausencia de enfermedad tiroidea. La piel es seca por alteración de glándulas sudoríparas y sebáceas. Han sido investigadas manifestaciones sistémicas relacionadas a la presencia de la gammapatía, como: Manifestaciones psiconeurológicas (psicosis aguda, depresión parestesia, parálisis, encefalopatía con ataques isquémicos transitorios, encefalitis herpética meningioma, síndrome del túnel del carpo), insuficiencia renal, desórdenes cardiovasculares, amiloidosis, desórdenes del tejido conectivo, neoplasías, psoriasis, enfermedad tiroidea. Hay reportes individuales de miosítis necrotizantes, dermatomiositis y aperistalsis esofágica. Para el tratamiento, encontramos múltiples modalidades terapéuticas. Determinar la eficacia de cada una de ellas es difícil, porque no se tiene un conocimiento exacto de la historia natural de la enfermedad, ni de su progresión. Muchas resoluciones espontáneas han sido descritas. Dada la poca frecuencia de esta enfermedad, así como la dificultad diagnóstica y terapéutica de la misma, se decide traer el siguiente caso.

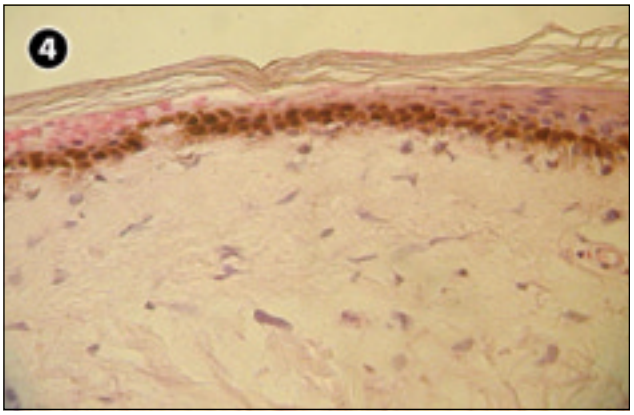
Caso clínico

Se trata de paciente masculino de 52 años de edad, natural de Santa Teresa del Tuy (Estado Miranda) y procedente de El Junquito (Distrito Capital), quien refiere inicio de enfermedad actual aproximadamente 2 años antes de su ingreso, cuando comenzó a presentar pápulas aisladas color piel, artralgias en rodillas, columna vertebral, hombro y manos, que persistieron en el tiempo, aunándosele al año y medio, debilidad muscular, parestesias, xerosis generalizada y cambios de coloración en la piel, motivo por el cual consultó, decidiéndose su ingreso a cargo del Departamento de Dermatología, para realización de estudios complementarios e implementación de tratamiento. Entre sus antecedentes personales, llamaba la atención, que las patologías referidas eran de reciente diagnóstico; hipertrigliceridemia e hiperuricemia diagnosticadas en junio de 2002, hipertensión en agosto de 2002 y bloqueo cardíaco bifascicular diagnosticado en agosto de 2002. El paciente negaba hábito tabáquico o consumo de alcohol, y refería la administración de enalapril y alopurinol. Al examen físico, paciente en aparentes regulares condiciones generales, eupnéico, normotermo, conciente y orientado. TA: 150/90 mmHg. Fc: 80x'. Fr: 16 rpm. Facies leoninas, con eritema y descamación fina a nivel de áreas seborreicas, así como maculas hipercrómicas de forma geográfica y bordes mal definidos en cara (Fig. 1). Poiquilodermia en 1/3 superior de tórax anterior. Pápulas de superficie brillante, no concluyentes a predominio de tórax anterior y abdomen. Edema de pared en miembros superiores y tronco (Fig. 2). Se palpan nódulos subcutáneos de 1,5 cm de diámetro, en número de dos, en ambos antebrazos (a nivel de tercio proximal). Xerosis generalizada, con coloración terrosa más evidente en tercio distal de los miembros, donde se observa ictiosiforme (Fig. 3). Piel engrosada a predominio de la cara dorsal de las extremidades inferiores. Descamación plantar y en pliegues interdigitales. Onicolisis laterodistal en ambos hallux. Isocoria, normorreactividad y motilidad ocular conservada. Al fondo de ojo, opacidad de medios cristalinos en ojo derecho y pérdida de la nitidez en los bordes del disco óptico izquierdo. Adenomegalias móviles, indoloras, de 1 a 2 cm en región submaxilar, cervical anterior y posterior, axilar

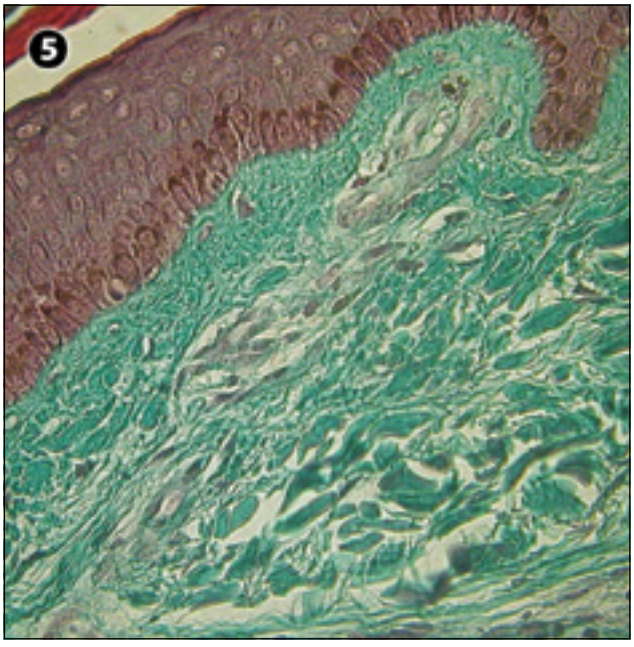


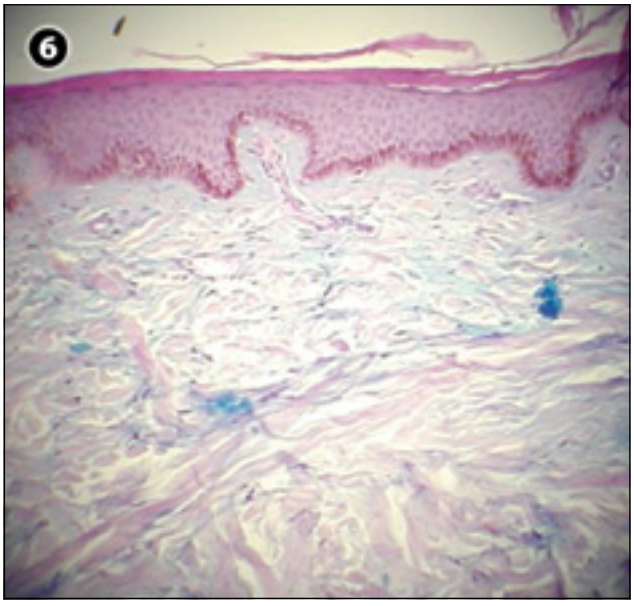
e inguinal bilateral. Tórax simétrico, normoexpansible, ruidos respiratorios presentes y simétricos en ambos campos pulmonares, sin agregados. Ápex palpable en 5to EICI, 2 cm por fuera de la línea medio clavicular. Ruidos cardíacos rítmicos y regulares, con soplo mesosistólico aórtico II/IV. Abdomen globoso, blando, depresible, indoloro, bazo percutible no palpable, ruidos hidroaéreos presentes. Dolor a la movilización activa y pasiva de hombros, codos, manos, rodillas y tobillos, así como limitación importante para la abducción de miembros superiores. Reflejos osteotendinosos: I/IV generalizados, fuerza muscular: -4/5 en miembros superiores y +4/5 en miembros inferiores. Sensibilidad superficial y profunda conservada. Con todos los hallazgos encontrados al examen físico e interrogatorio, se decide indicar los siguientes estudios: Hematología Completa, Química sanguínea, pruebas de coagulación, velocidad de sedimentación globular, C3, C4, examen de orina simple y en 24 horas, resultando todos dentro de los valores normales. El factor reumatoide, la leishmanina, las pruebas para sífilis y virus de inmunodeficiencia humano, el antígeno prostático, serología para virus de la hepatitis B y C, pruebas tiroideas, anticuerpos anti nucleares y anticuerpos antitiroideos, reportaron negativos. El ecosonograma abdominal, sin lesiones aparentes, Holter de arritmias que reportó arritmia ventricular Lown 4A, dada por contracciones ventriculares prematuras y en pares, sin pausas ni alteraciones del segmento ST y bloqueo bifascicular, Ecocardiograma que mostró dilatación leve de aurícula izquierda, hipertrofia leve del ventrículo izquierdo, función sistólica normal y disfunción diastólica moderada. Así mismo, se realizó una tomografía axial computarizada toracoabdominal en la que se evidenciaron múltiples nódulos mediastinales y axilares que no forman plastrón adenomegálico, aortoesclerosis y prominencia de elementos vasculares e hiliares. En la gastroscopia se observó gastritis fúndica moderada y en la colonoscopia, rectitis severa. El ecosonograma tiroideo evidenció lóbulos tiroideos de morfología y ecogenicidad normal sin imágenes sólidas y/o quísticas. Para culminar el protocolo diagnóstico de laboratorio, se realizó espirometría (que mostró alteración de la ventilación de tipo obstructivo y carácter moderado, sin respuesta a broncodilatadores), electromiografía (proceso patológico de aparente origen neuropático desmielinizante, asociado a un proceso de origen biogénico) y electroforesis de proteínas, que reportó aumento de la fracción GAMMA de la globulina a 21,23% (valor normal: 7-13%). La histopatología del Ganglio linfático axilar resultó compatible con linfadenitis dermatotropa y en la biopsia de piel se observó un aumento y proliferación de fibroblastos, con visualización de sus núcleos, en dermis superior y media (Fig. 4), engrosamiento y disposición arremolinada de las fibras de colágeno (Fig. 5) y deposito de mucina tanto en dermis, como perianexial y perivascular superficial, confirmado con coloración azul anciano (Fig. 6); Hallazgos compatibles con escleromixedema.

El diagnóstico definitivo del paciente fue escleromixedema, asociado a gammapatía monoclonal de benigna, polineuropatía desmielinizante crónica por paraproteinemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión arterial.



Ante la confirmación del diagnóstico de escleromixedema y luego de una revisión eshaustiva de los distintos esquemas terapéuticos utilizados, se decidió iniciar tratamiento con prednisona a 1 mg/Kg/día con disminución progresiva de la misma en tres meses, hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 10 mg/día, concomitantemente a un ciclo de inmunoglobulina endovenosa a razón de 0,4 mg/Kg/día por 5 días, con respuesta satisfactoria, evidenciada por mejoría de las lesiones cutáneas, disminución de las parestesias y recuperación franca de la fuerza muscular.





Discusión

El escleromixedema es una mucinosis cutánea primaria dérmica[1], crónica, infrecuente, que cursa con múltiples pápulas asintomáticas, de superficie brillante, localizadas o generalizadas, acompañada de paraproteína monoclonal, en ausencia de patología tiroidea. Dicha enfermedad aparece principalmente en adultos de edad media, sin predilección por sexo[2].

En su patogenia, no se conoce con exactitud el papel protagónico que juega la paraproteinemia en la génesis del proceso, pero se sabe que no existe correlación entre los niveles de paraproteína y la extensión o progresión de la mucinosis. Se ha demostrado que el suero de los pacientes afectos de escleromixedema es capaz de estimular la proliferación fibroblástica. Este efecto persiste luego de haber eliminado la paraproteína monoclonal del suero, por lo que el papel estimulante de la misma parece poco importante. Actualmente se desconoce la naturaleza del verdadero factor sérico estimulante. Se ha propuesto que los depósitos de mucina presentes en enfermedades autoinmunes probablemente estén inducidos por acción de citocinas, principalmente factor de necrosis tumoral beta y en menor medida por interleucinas 1 y 6, interferón gamma, factor de crecimiento endotelial y factor de necrosis tumoral alfa, dado que los niveles séricos y tisulares de éstas se encuentran incrementados en este grupo de procesos, y que las mismas tienen acción estimulante sobre la proliferación fibroblástica y la secreción de glicosaminoglicanos[3].

Las características clínicas del escleromixedema van desde pápulas liquenoides generalizadas hasta una erupción simétrica de pápulas espaciadas, firmes, de 2 mm de diámetro y superficie lisa, localizada en manos, cara, brazos, antebrazos, dedos, cuello y tronco, que pueden tener distribución lineal. De igual forma, existe engrosamiento de la piel (Induración de tejidos subyacentes recuerda a la esclerodermia), afectación facial, sobretodo de entrecejo, que provoca fruncimiento longitudinal característico, dando como resultado facies leonina y dificultad para abrir la boca o mover los dedos, por infiltración, al progresar la enfermedad. No hay afección de mucosas ni de cuero cabelludo. Es interesante la amplia afectación sistémica que se observa en esta enfermedad, la cual se debe al depósito de mucina en áreas diferentes a la piel, y es la causa de las siguientes manifestaciones[4]:

Debilidad muscular: Se aprecia en 27% de los pacientes y puede ser de moderada a severa, a predominio proximal. Ocasionalmente asociada con elevación de las enzimas musculares y cursa con hallazgos inflamatorios en la electromiografía. Su histopatología muestra miopatía vacuolar inespecífica, con infiltrado inflamatorio intersticial, sin necrosis muscular, pudiéndose encontrar depósito de mucina.

Trastornos del sistema nervioso central: Caracterizados por neuropatía periférica en 15% de los pacientes (antes, durante o después de las manifestaciones cutáneas), síndrome del túnel carpiano (9,6% de los pacientes), eventos neurológicos bizarros y coma. La tomografía axial computarizada revela desmielinización focal y edema cerebral ocasional.

Trastornos articulares: En 10,5% de los pacientes, los cuales se presentan como artralgia, artritis migratoria y poliartritis seronegativa, con depósito ocasional de mucina. Además, se ha reportado asociación entre esta enfermedad y esclerodactilia, así como con otras enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, esclerodermia).

Enfermedad pulmonar: Se ha reportado disnea en 16,7% de los pacientes, ocasionada por enfermedad obstructiva o restrictiva, con disminución de la difusión. Por otra parte, se ha asociado en casos excepcionales a hipertensión pulmonar con depósito de mucina en vasos pulmonares.

Ateroesclerosis: Es común encontrar hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. Incluso, se ha encontrado mucina en las paredes de los vasos coronarios.

Disfagia y regurgitación con disminución de la peristalsis: En 31,6% de los individuos afectados, los cuales presentan hallazgos compatibles con miositis en las biopsias realizadas.

Trastornos oculares: Debido al depósito de mucina en piel, suele haber engrosamiento de los parpados, así como entropión y lagoftalmo. Rara vez afecta la cornea.

Dada la dificultad que presenta el diagnóstico de esta enfermedad, en el año 2001 se definieron los siguientes criterios de escleromixedema[5]:

1. Erupción papular y esclerodermoide generalizada.
2. Depósito de mucina, proliferación de fibroblastos y fibrosis.
3. Gammapatía monoclonal.
4. Ausencia de patología tiroidea.

Son muchas las asociaciones de esta patología, entre las que cabe destacar aquellas relacionadas con trastornos hematoncologicos[4]:

1. **Paraproteinemia monoclonal:** Habitualmente inmunoglobulina G lambda, pudiendo evolucionar rara vez a mieloma múltiple (10% de los casos) o a macroglobulinemia de Waldenstrom, aunque ocasionalmente se resuelve de forma espontánea.
2. **Paraproteinemia biclonal** (inmunoglobulina G - inmunoglobulina A).
3. **Hipergammaglobulinemia policlonal.**
4. **Neoplasias:** Linfomas y leucemias.

El diagnostico diferencial[5] debe realizarse con otras mucinosis cutáneas primarias dérmicas, mucinosis secundarias, síndrome de POEMS y esclerodermia. En cuanto a la histopatología, se observa proliferación marcada de fibroblastos en dermis superior y media, discreto infiltrado perivascular y depósito de mucina en dermis reticular[6]. Si se sospecha mucinosis se deben utilizar tinciones como:

a. Hierro coloidal (tinción de Hale) que le confiere a la mucina color azul-verdoso.
b. Azul alciano a ph 2,5.
c. Mucicarmín.
d. Azul de Toluidina a pH 7,4 y 4,0.

La evolución del escleromixedema es impredecible, se asocia a prolongada supervivencia en la mayoría de los casos, aunque puede ser desfigurante[7]. El tratamiento suele ser poco satisfactorio, por lo que se han ensayado diversos esquemas, entre los que destacan: Hialuronidasa tópica e intralesional, corticotropina, corticosteroides tópicos, intralesionales y sistémicos, PUVA, terapia con electrón beam, retinoides, talidomida, plasmaféresis, fotoquimioterapia extracorpórea, dermabrasión, dimetilsulfóxido tópico, agentes alquilantes como el melfalán a dosis bajas de 1 a 10 mg/día, factor estimulante de colonias granulocíticas y ciclosporina[8-10]. Más recientemente encontramos como terapia experimental un estudio del año 2000, el uso de Inmunoglobulina endovenosa, a 2 gr/Kg/mes, con respuesta satisfactoria a los 3 meses, en 2 pacientes masculinos (30 y 60 años), el segundo de los cuales, luego de un seguimiento por 10 meses, presento respuesta sostenida[11]. Y otro, realizado en el 2001, en el que se administró a un paciente dexametasona y Melfalán (altas dosis), seguido de transplante de Steam cell antólogo, obteniéndose remisión completa[12].

Referencias

1. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous Mucinoses: Criteria for Diagnosis. Am J Dermatopathol 2001; 23(3):257-267.
2. Fleischmajer R. Papular mucinosis. In Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen F, Goldsmith L, Katz S, editors. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 5th ed. International edition: McGraw Hill; 1999; 2129-31.
3. Dinneen A, Dicken C. Scleromyxedema. J Am Acad Dermatol 1995; 32:37.
4. Craig NM, Putterman AM, Roenigk RK, Wang TD, Roenigk HH. Multiple periorbital cutaneous myxomas progressing to scleromyxedema. J Am Acad Dermatol 1996; 34:928-930.
5. Launay D, Hatron PY, Delaporte E, Hachulla E, Devulder B, Piette F. Scleromyxedema (lichen myxedematosus) associated with dermatomyositis. Br J Dermatol 2001; 144(2):359-62.
6. Jackson EM, English JC 3rd. Diffuse cutaneous mucinoses. Dermatol Clin 2002; 20(3):493-501.
7. Pomann JJ, Rudner EJ. Scleromyxedema revisited. Int J Dermatol 2003; 42(1):31-5.
8. Sansbury JC, Cocuroccia B, Jorizzo JL, Gubinelli E, Gisondi P, Girolomoni G. Treatment of recalcitrant scleromyxedema with thalidomide in 3 patients. J Am Acad Dermatol 2004; 51(1):126-31.
9. Saigoh S, Tashiro A, Fujita S, Matsui M, Shibata S, Takeshita H, Duan H, Moroi Y, Urabe K, Koga T, Furue M. Successful treatment of intractable scleromyxedema with cyclosporin A. Dermatology 2003; 207(4):410-1.
10. Brenner M, Herzinger T, Berking C, Plewig G, Degitz K. Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005; 21(3):157-65.
11. Lister RK, Jolles S, Whittaker S, et al. Scleromyxedema: response to high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg). J Am Acad Dermatol 2000; 43:403-408
12. Horn KB, Horn MA, 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(2):120-3.