

RESPUESTA A LA TALIDOMIDA EN ESCLEROMIXEDEMA

MARÍA FLORENCIA PASCUALINI¹, GUADALUPE CABALLERO ESCUTI¹, ENRIQUE VALENTE¹,
MARÍA KURPIS², ALEJANDRO RUIZ LASCANO¹

¹Servicio de Dermatología, ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba

Resumen El escleromixedema es una enfermedad poco frecuente caracterizada por una hiperproliferación de fibroblastos con depósito dérmico incrementado de mucina, que en la mayoría de los casos se asocia con una gammopatía monoclonal de significado incierto. Han sido comunicados diversos tratamientos, con resultados inconsistentes. Esto, sumado a la rareza de la enfermedad y a la falta de ensayos clínicos controlados aleatorios, da lugar a opciones terapéuticas derivadas de informes anecdóticos. Se describe el caso de una paciente de 52 años con diagnóstico de escleromixedema que desarrolló una gammopatía monoclonal, tratada con talidomida con buena respuesta clínica y de laboratorio. Es importante remarcar la necesidad de realizar un seguimiento clínico a largo plazo en estos pacientes, por el riesgo de evolución hacia mieloma múltiple y aparición de complicaciones relacionadas con los tratamientos sistémicos.

Palabras clave: escleromixedema, gammopatía monoclonal, talidomida

Abstract *Response to thalidomide in scleromyxedema.* The scleromyxedema is a rare condition characterized by hyperproliferation of fibroblasts with increased dermal deposition of mucin and frequently associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Various treatments have been reported, with inconsistent results. In addition, the rarity of the disease and the lack of randomized controlled trials results in treatment options derived from anecdotal reports. We describe the case of a 52 year-old female patient diagnosed with scleromyxedema who developed a monoclonal gammopathy, with adequate response to thalidomide. The follow up of these patients is important due to the risk of progression to multiple myeloma and complications related to systemic treatments.

Key words: scleromyxedema, monoclonal gammopathy, thalidomide

El escleromixedema es una afección poco frecuente que corresponde a la variante generalizada y fibrótica del liquen mixedematoso, caracterizado por una hiperproliferación de fibroblastos con depósito incrementado de mucina y colágeno en la dermis reticular superior y media, que en la mayoría de los casos se asocia con una gammopatía monoclonal de significado incierto, en ausencia de enfermedad tiroidea^{1, 2, 3}. El tratamiento de esta enfermedad por lo general resulta confuso y desalentador para el equipo médico, ya que solo se dispone de evidencia científica basada en comunicaciones de casos aislados o pequeñas series de casos con resultados inconsistentes. A continuación, describimos el caso de una paciente con diagnóstico de escleromixedema que desarrolló una gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI), tratado con talidomida con buena respuesta clínica y de laboratorio.

Caso clínico

Mujer de 52 años de edad, oriunda de la ciudad de Córdoba, sin antecedentes de enfermedad, hábitos tóxicos o consumo de medicación habitual. Consultó al servicio de Dermatología de nuestra institución por presentar lesiones en piel de dos meses de evolución. Al examen físico la paciente presentaba pápulas liquenoides pequeñas, que confluían formando placas eritematosas infiltradas, localizadas en dorso de manos y de pies. Las mismas eran ligeramente dolorosas y pruriginosas. Presentaba también compromiso facial con eritema, edema y afectación del pabellón auricular (Fig. 1). No presentaba lesiones en mucosa. No se palpaban adenopatías. No tenía fiebre ni otras manifestaciones sistémicas. Se realizaron biopsias de piel cuyo estudio histopatológico evidenció dermatitis perivascular difusa con predominio linfocítico, ocasionales mastocitos y, con las tinciones de *alcian blue* y azul de toluidina, moderados depósitos de mucina positivos en dermis reticular dispuestos entre las fibras de colágeno (Fig. 2). Los hallazgos fueron compatibles con escleromixedema. Se completó el estudio con la solicitud del hemograma, pruebas de función hepática y renal, nivel de hormona tiroestimulante, *scan* óseo, ecografía abdominal, perfil reumatológico, capilaroscopia y dosaje de inmunoglobulinas; todos resultaron normales. Se realizó un proteinograma por electroforesis que mostró un pico gamma clonal, la inmunofijación en suero evidenció banda monoclonal IgG lambda y la inmunofijación en orina fue negativa. La biopsia ósea realizada por el servicio de Hematología reveló hipocelularidad con leve aumento de

Dirección postal: Dra. Guadalupe Caballero Escuti, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Naciones Unidas 346, Barrio Parque Vélaz Sarsfield, 5016 Córdoba, Argentina

Fax: (54-351) 468-8865 e-mail: guadacaballero2704@gmail.com



Fig. 1.— Edema y eritema facial, con infiltración dérmica de mucina y colágeno evidenciada principalmente en los pliegues gruesos en la región de la glabella.

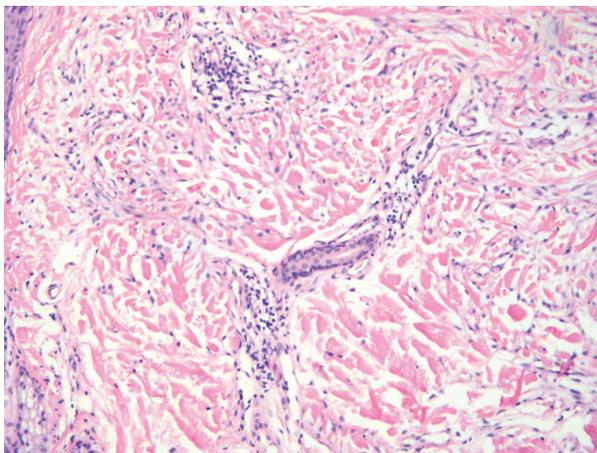


Fig. 2.— Dermatitis perivascular difusa con linfocítico, ocasionales mastocitos y moderados depósitos de mucina en dermis reticular, dispuestos entre las fibras de colágeno.

células plasmáticas policlonales, favoreciendo el diagnóstico de gammopatía monoclonal de significado incierto. Inició tratamiento con meprednisona 40 mg/día, junto con omeprazol 20 mg/día y alendronato 70 mg/semana. A los 30 días de comenzada la terapia, la paciente presentó progresión de la enfermedad, con marcado engrosamiento cutáneo, acentuación de los pliegues y limitación de la movilidad articular. Se decidió agregar talidomida 100 mg/día, previa realización de

un electromiograma que fue informado como normal, junto con una reducción progresiva de la dosis de esteroides hasta su suspensión. A los 60 días de iniciado el tratamiento con talidomida, presentó buena respuesta clínica. A los siete meses, la paciente desarrolló neuropatía periférica con parestesias en manos y pies. Se sospechó compromiso nervioso por talidomida, por lo que su dosis fue reducida a la mitad (50 mg/día). El tratamiento con talidomida se extendió por 15 meses. Durante este período las lesiones cutáneas fueron desapareciendo progresivamente, al igual que su sintomatología y el pico monoclonal de la inmunofijación sérica. A dos años del diagnóstico, no se ha observado recurrencia de la afección en piel ni en sangre.

Discusión

El escleromixedema es una enfermedad poco frecuente, con menos de 160 casos descriptos en la literatura, de etiología desconocida y patogenia poco clara, lo que ha dificultado el establecimiento de un régimen terapéutico específico y satisfactorio^{1, 4, 5}.

Se trata de una mucinosis diseminada que generalmente afecta a adultos de edad media, sin predilección sexual, caracterizada por una erupción simétrica y extensa de pápulas firmes liquenoides, nódulos y/o placas eritematosas con marcada induración de la piel, en ocasiones pruriginosa, y localizada fundamentalmente en manos, antebrazos, parte superior del tronco, cara y muslos. No suele afectar al cuero cabelludo ni a las mucosas. Con el avance de la enfermedad, pueden aparecer esclerodactilia y limitación funcional de las articulaciones en las zonas comprometidas, pero no hay desarrollo de telangiectasias ni calcinosis^{1, 3}.

Histológicamente, se define por la presencia de depósitos de mucina en la dermis reticular superior y media, con incremento del colágeno dispuesto en haces gruesos y proliferación de fibroblastos distribuidos irregularmente³. Puede presentarse un infiltrado leve linfocitario perivascular junto con ocasionales mastocitos^{2, 6}.

Se asocia en más del 80% de los casos con una gammopatía monoclonal, la cual pocas veces evoluciona a mieloma múltiple, y que típicamente ocurre en ausencia de disfunción tiroidea. Con frecuencia, la paraproteína corresponde a IgG cadena ligera lambda, cuyos niveles no se correlacionan con la extensión ni evolución de la enfermedad. Asimismo, puede presentar compromiso de diversos sistemas, incluyendo el cardiovascular, respiratorio y nervioso, dando lugar a un curso progresivo e incapacitante, llegando a ser fatal en algunas circunstancias^{3, 7, 8, 9}.

En cuanto a su patogenia, se ha propuesto la existencia de estímulos circulantes de la proliferación de fibroblastos, posiblemente originados en la médula ósea, que llevarían a la acumulación de mucina dérmica. Todavía falta determinar la naturaleza química y la célula de origen de dichos disparadores, al igual que sus mecanismos de acción, ya que las paraproteínas por sí solas son incapaces de cumplir dicha función⁷.

Se han informado diversos tratamientos, con resultados inconsistentes. Esto, sumado a la poca frecuencia de la enfermedad y a la falta de ensayos clínicos controlados aleatorios, da lugar a opciones terapéuticas derivadas de informes anecdóticos y series de casos con evidencia débil. Históricamente, se proponía al melfalán como droga de primera línea, pero al haber sido asociado a complicaciones graves en hasta el 30% de los pacientes, incluidas neoplasias hematológicas y sepsis, suele reservarse para casos refractarios. Por estos motivos, en los últimos años se ha tendido al empleo de terapéuticas alternativas entre las que se destacan los corticoides sistémicos, la talidomida, los retinoides orales, la fototerapia con UVA, la infusión de inmunoglobulina endovenosa y el trasplante autólogo de médula ósea^{7,10,11,12}. En nuestro caso, la paciente tuvo buena evolución con desaparición de las lesiones cutáneas y de la paraproteinemia con el tratamiento combinado con talidomida y esteroides. Una de las razones por las que se introdujo a la talidomida en el tratamiento del escleromixedema asociado a gammapatía monoclonal, fue su conocido efecto contra las células neoplásicas en el mieloma refractario. Asimismo, se ha propuesto que esta droga tendría propiedades antifibróticas, antiproliferativas e inmunorreguladoras de citoquinas proinflamatorias. La dosis sugerida diaria es de 150 a 400 mg, con control estricto contraceptivo y neurológico. No obstante, es frecuente el desarrollo de neuropatía periférica, con una incidencia comunicada que varía del 25% al 75% según las series, y que puede manejarse de manera satisfactoria con la interrupción o disminución de la dosis de talidomida^{11,13,14}.

En nuestro caso, el diagnóstico de escleromixedema se basó fundamentalmente en la presencia de una clínica típica con pápulas liquenoides en localizaciones características, la induración cutánea, la asociación con una gammapatía monoclonal de significado incierto y una biopsia cutánea con hallazgos histopatológicos compatibles. Asimismo, los niveles séricos normales de TSH, hormonas tiroideas y perfil reumatológico contribuyeron a descartar los principales diagnósticos diferenciales, entre los que se destacan hipotiroidismo, hipertiroidismo y esclerodermia¹⁵.

La paciente presentó una respuesta favorable al tratamiento con talidomida. A los dos meses de su inicio, se objetivó una disminución de la induración y del eritema cutáneo y una mejoría de la restricción de los movimientos articulares. Luego de siete meses, la mujer refirió parestesias que remitieron con la reducción de la dosis de dicha droga y la administración oral de ácido tióctico. La duración del tratamiento con talidomida fue de 15 meses.

En conclusión, podemos decir que el escleromixedema es un desorden idiopático caracterizado por una fibromucinosi papular difusa para el que, debido a su

rareza, la elección de la terapéutica sigue siendo un gran desafío y son necesarios estudios clínicos adicionales que permitan establecer recomendaciones claras. Por otro lado, al comunicar este caso buscamos remarcar la importancia del seguimiento a largo plazo de estos pacientes, por el riesgo de desarrollar gammapatías monoclonales de significado incierto, mieloma múltiple o complicaciones relacionadas con los tratamientos sistémicos.

Conflictos de interés: Los autores manifiestan no tener conflictos de interés con respecto a este trabajo.

Bibliografía

- Gómez-Díez S, Maldonado C, López-Escobar M, et al. Escleromixedema. *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94: 627-30.
- Gómez-Díez S, Brío-León MA, Coto P, Pérez-Oliva N, Riera-Rovira P. Escleromixedema: estudio ultraestructural. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 619-22.
- Rongioletti F. Lichen myxedematosus (papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disease. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 100-4.
- Caradonna S, Jacobe H. Thalidomide as a potential treatment for scleromyxedema. *Arch Dermatol* 2004; 140: 277-80.
- Bata-Csorgo Z, Husz S, Foldes M, et al. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 343-6.
- Cokonis-Georgakis C, Falasca G, Georgakis A, Heymann W. Scleromyxedema. *Clin Dermatol* 2006; 24: 493-7.
- Rongioletti F, Rebora Update classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 200; 44: 273-81.
- Heymann WR. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 89091.
- Bielsa I, Benvenutti F, Guinovart R, Ferrándiz C. Escleromixedema y síndrome dermato-neuro: buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides e inmunoglobulinas endovenosas. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 317-20.
- Laimer M, Namberger K, Massone C, et al. Vincristine, idarubicin, dexamethasone and thalidomide in scleromyxedema. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 631-5.
- 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: 120-23.
- Cañueto J, Labrador J, Román C, et al. The combination of bortezomib and dexamethasone is an efficient therapy for relapsed/refractory scleromyxedema: a rare disease with new clinical insights. *Eur J Haematol*. 2012; 88: 450-4.
- Mileshkin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince H. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4507-14.
- 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; 51:126-31.
- Demarchi M. Escleromixedema. *Dermatol Argent* 2007; 13: 24-36.