

## CASO CLINICO

## Scleredema di Buschke, contributo casistico

*Buschke Scleredema, case report*R. Foti<sup>1</sup>, R. Leonardi<sup>1</sup>, G. Fichera<sup>1</sup>, M. Di Gangi<sup>1</sup>, C. Leonetti<sup>1</sup>, P. Gangemi<sup>2</sup>, R. De Pasquale<sup>3</sup><sup>1</sup>Unità Operativa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria V. Emanuele, Ferrarotto, S. Bambino Catania<sup>2</sup>Servizio di Anatomia e Istologia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria V. Emanuele, Ferrarotto, S. Bambino Catania<sup>3</sup>Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Catania

## SUMMARY

*Buschke Scleredema is a rare connective tissue disorder of unknown aetiology, characterized by thickening of the dermis whose characteristics may mainly to mime systemic sclerosis, eosinophilic fasciitis and cutaneous amyloidosis. Scleredema may be associated with a history of an antecedent febrile illness, diabetes mellitus, or blood dyscrasia. Scleredema can be classified into three clinical groups; each has a different history, course, and prognosis. Each one of these share reduction in chest articular movements and limitation of limbs movements.*

*The skin histology is characterised by thickened dermis and increased spaces between large collagen bundles due to increased deposition of mucopolysaccharide in the dermis.*

*Differential diagnosis can be made considering the typical clinical features and the histologic peculiarity. No therapy has been found effective.*

*The authors describe a case of Buschke Scleredema successfully treated by steroids and colchicines. Clinical evaluation of skin induration and thickness as well as ultrasonography were performed at baseline and after treatment.*

Reumatismo, 2006; 58(4):310-313

## INTRODUZIONE

Lo Scleredema adultorum, originariamente descritto da Buschke nel 1902, è una rara sclerodermatosi ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da indurimento diffuso non improntabile della cute, ispessimento ed occasionale eritema (1). La malattia colpisce prevalentemente il sesso femminile, con un rapporto femmina-maschio di 2:14 (2).

Lo scleredema esordisce spesso al viso ed al collo, successivamente può estendersi simmetricamente alle altre parti del corpo, risparmiando in genere mani e piedi; la cute affetta può presentarsi eritematosa o iperpigmentata.

L'inizio della malattia può essere preceduto da una condizione febbrile acuta sostenuta da infezioni batteriche o virali (3). Lo scleredema è occasionalmente associato a numerose patologie tra cui il diabete mellito inveterato insulino dipendente (4), la gammopatia monoclonale (5), l'iperparatiroidi-

smo (6), l'insulinoma maligno (7), l'artrite reumatoide, la sindrome di Sjögren (8) e la Spondilite Anchilosante (9).

Lo scleredema di Buschke è stato classificato da Graff (10) in tre sottogruppi clinici ciascuno dei quali ha una storia, un decorso e una prognosi differenti. Al primo gruppo appartengono pazienti in età pediatrica dalla cui anamnesi emerge una storia di malattia febbrile antecedente. I pazienti del secondo e terzo gruppo si caratterizzano per l'inizio insidioso delle lesioni cutanee non preceduto da prodromi febbrili. I pazienti del gruppo 2 sembrano essere a rischio di sviluppare una paraproteinemia, compreso il mieloma multiplo. I pazienti del gruppo 3 hanno una storia di diabete mellito dell'adulto e tendono ad avere un coinvolgimento esteso ed un decorso prolungato. In tutti i tre casi la malattia può di rado regredire spontaneamente in un intervallo variabile.

La patogenesi rimane oscura, sebbene siano state postulate numerose ipotesi, che comprendono tra l'altro meccanismi autoimmuni e l'azione diretta di tossine batteriche.

Le patologie che presentano aspetti cutanei di tipo sclerodermico dalle quali lo scleredema adultorum deve essere differenziato sono principalmente: la

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Rosario Foti

Unità Operativa di Reumatologia

c/o Clinica Medica O.V.E.

Via Plebiscito, 628 - 95122 Catania

E-mail: rosfoti@tiscali.it

sclerodermia, la fasciite eosinofila, lo scleromixe-dema, la porphyria cutanea tarda, la sindrome di Werner, le mucinosi del derma e l'amiloidosi cutanea (11-13).

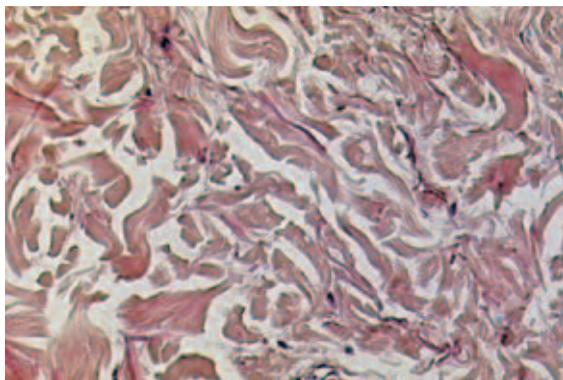
## CASO CLINICO

Nel Dicembre del 2004 giungeva alla nostra osservazione S.R.F, un paziente di 65 anni, lamentando, da circa 4 mesi, difficoltà nel compiere gli atti del respiro, ipoessia, calo ponderale, progressivo ispessimento ed indurimento cutaneo a partenza dal volto estesosi nei mesi successivi al collo, al torace, all'addome, alla regione lombo-sacrale ed alle braccia (Fig. 1).

Nulla di rilevante alla raccolta dell'anamnesi remota. All'ingresso in reparto il paziente mostrava evidente limitazione nei movimenti articolari a ca-



**Figura 1** - Marcato ispessimento cutaneo particolarmente evidente alle pieghe del collo.



**Figura 2a** - I fasci di fibre collagene appaiono ispessiti e separati da spazi otticamente vuoti (Colorazione con Alcian Blu 200X).

rico degli arti superiori ed inferiori, limitata espansibilità toracica e teleangectasie alle guance e al collo. Negava febbre, alterazioni dell'alvo, tosse e fenomeno di Raynaud.

Venivano eseguiti esami ematochimici di routine: nella norma l'esame emocromocitometrico; VES: 90 mm (v.n. 0-20); PCR: 68 mg/L (v.n. fino a 5); Glicemia: 84 mg/dl (68-104); LDH: 675 U/L (v.n. 240-480); CPK: 11 U/L (v.n. 24-204); Gamma-globuline: 0,74 g/dl (v.n. 0,80-1,50); l'immunofissazione su siero e urina non metteva in evidenza componenti monoclonali.

Proteine totali: 6,10 g/dl (6,5-7,9); Sideremia: 131 µg/dl (v.n. 49-167); Ferritinemia: 917,0 µg/ml (v.n. 20,0-280,0); Transferrina: 196 mg/dl (v.n. 200-360); Fibrinogenemia: 606 mg/dl (v.n. 180-450); AP: 130% (v.n. 70-120); PTT: 38" (v.n. 25-40); FT3: 1,84 pg/ml (v.n. 1,80-4,20); FT4: 0,88 ng/dl (v.n. 0,80-1,90); TSH: 0,44 UI/ml (v.n. 0,40-4,00); ANA, ENA, anti DNA, ASMA, AMA. ATPO, AAT: assenti.

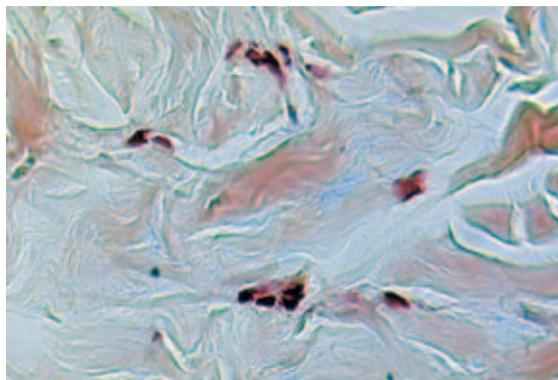
Negativa la ricerca di IgM alle sierodiagnosi per tifo, dermatifo, brucella, Epstein Barr Virus, TORCH. Negativa sia la ricerca sierologica per la sifilide che il test alla tubercolina.

Assenti i markers per l'epatite B e C.

La radiografia del torace evidenziava una diffusa accentuazione della trama vasculo-bronchiale polmonare. Negativa la TC del torace.

La valutazione della funzionalità respiratoria mostrava: alla spirometria un severo deficit ventilatorio a patogenesi restrittiva, al Walking test una ridotta tolleranza allo sforzo fisico con significativa riduzione della SpO<sub>2</sub> e lieve riduzione della capacità di diffusione alveolo-capillare.

Una capillaroscopia eseguita al vallo periungueale non evidenziava caratteristiche morfologiche spe-



**Figura 2b** - Presenza di mucina acida tra i fasci di fibre collagene (Colorazione al ferro colloidale 200X).

cifiche di connettivopatia. Veniva eseguita una biopsia escissionale sia dei tessuti molli della regione addominale che del grasso periombelicale per la ricerca di sostanza amiloide, risultata assente dopo colorazione al rosso congo. L'osservazione in microscopia ottica dopo colorazione dei vetrini con ematossilina eosina, evidenziava: epidermide atrofica, rarefazione degli annessi, diffusa sclerosi del derma con frammentazione delle fibre collagene ed iperplasia delle fibre elastiche; assenza sia di infiltrati infiammatori che di vasculite. Si metteva inoltre in evidenza un ispessimento dermico per aumento dei fasci di fibre collagene con deposizione di materiale, negativo alla colorazione con Alcian blu ma positivo alla colorazione con ferro colloidale, costituito da mucopolisaccaridi acidi (Fig. 2a, 2b).

L'ecografia cutanea e sottocutanea della regione addominale, dorsale, brachiale e quadricipitale eseguita con sonda da 14 Mhz e con mezzo di contrasto evidenziava diffuso e marcato ispessimento con addensamento a carico del piano cutaneo. Negativa l'ecografia tiroidea e delle ghiandole salivari. La biopsia osteo-midollare rivelava un midollo scarsamente cellulato con turbe maturative a carico degli elementi delle tre linee emopoietiche in assenza di infiltrazione plasmacellulare.

Sulla scorta del quadro clinico ed istologico, veniva posta diagnosi di Scleredema di Buschke ed intrapresa terapia con: prednisone 25 mg dapprima in monosomministrazione giornaliera seguita da progressiva riduzione fino alla dose di mantenimento di 5 mg/die e colchicina 2 mg /die; Lansoprazolo 30 mg/die; Alendronato 70 mg /sett.

Ad un follow up a 6 mesi il paziente riferiva riduzione dell'ipomobilità al tronco e agli arti precedentemente riscontrata.

Un'ecografia eseguita sulla cute e sottocute dell'addome, del dorso, delle braccia e delle cosce, evidenziava una riduzione dell'ispessimento del piano cutaneo e sottocutaneo e discreta riduzione dell'iperecogenicità rispetto al precedente esame. Le prove di funzionalità respiratoria mostravano una riduzione del deficit restrittivo alla spirometria, con capacità di diffusione alveolo-capillare sostanzialmente imm modificata; buona tolleranza all'esercizio fisico sub massimale al Walking test.

## DISCUSSIONE

Il caso presentato appartiene alla forma più rara di scleredema di Buschke non associata al diabete

mellito e in particolare al tipo II che ha un andamento più subdolo e progressivo. Il paziente non aveva avuto episodi infettivi clinicamente o laboratoristicamente evidenti all'anamnesi recente; tuttavia la presenza di elevati indici di flogosi faceva comunque sospettare la presenza di una componente infiammatoria e/o disreattiva notevole e persistente. In base alle caratteristiche cliniche ed istologiche è stata esclusa la sclerosi sistemica e lo scleromixedema.

A differenza dei pazienti affetti da sclerosi sistemica i pazienti con scleredema solitamente non hanno evidenza di fenomeno di Raynaud né di sclerosi acrale (9). Gli ANA e gli ENA erano negativi, normali le frazioni del complemento. Alla capillaroscopia, assenti sia i megacapillari che le aree avascolari.

Lo scleromixedema è stato escluso in quanto si associa a gammopatia monoclonale o mieloma multiplo, si sviluppa nelle zone acrali e presenta ampie pieghe o papule, che non sono caratteristiche cliniche associate allo scleredema. La fascite eosinofila, clinicamente possibile, soprattutto in presenza di elevati indici di flogosi, è stata esclusa per le nette differenze istologiche.

La clinica e l'aspetto cutaneo rendevano poco probabile a priori condizioni come la progeria, la porfiria cutanea tarda e le altre forme di dermomucinosi. L'istologia ha comunque chiarito i dubbi diagnostici. È stato necessario escludere con certezza l'amilodosi cutanea e la presenza di una discrasia plasmacellulare.

La tipizzazione istologica ha posto qualche problema; la ricerca dei mucopolisaccaridi, infatti, era negativa con la più utilizzata metodica dell'Alcian Blu, tuttavia questo dato è in accordo con i dati di letteratura (14) che confermano che circa la metà dei pazienti risultano essere negativi a questa colorazione, ma positivi al ferro colloidale, colorazione che abbiamo effettuato visto la negatività ripetuta all'Alcian Blu.

Il ricorso alla terapia corticosteroidea è stato suggerito dalla persistenza dello stato flogistico e dall'influenza nei confronti del metabolismo del collagene. Alcuni Autori (15) hanno segnalato che il propeptide del collagene di tipo I è notevolmente aumentato nella pelle dei pazienti rispetto ai controlli, indicando una deposizione attiva del collagene in vivo.

Alla luce di ciò, gli steroidi somministrati ad alte dosi sono in grado di far diminuire i livelli di propeptide del collagene di tipo I e tipo III. La colchicina sebbene non rappresentasse una della scel-

te terapeutiche più frequentemente riportate dalla letteratura, ha trovato indicazione per le note capacità antifibrotiche e la scarsa risposta iniziale al solo steroide (16).

Il paziente ha risposto dopo 6 mesi di questo trattamento con una buona evoluzione clinica, regressione degli indici di flogosi, riduzione della infil-

trazione cutanea e soprattutto netto miglioramento della sintomatologia respiratoria. Tuttavia, nonostante l'apparente nesso di efficacia non possiamo escludere una regressione "spontanea".

Il paziente viene attualmente monitorato, anche per individuare la possibile comparsa di una gamma-patia monoclonale.

#### RIASSUNTO

Lo Scleredema di Buschke è una rara connettivopatia ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da sclerosi cutanea le cui caratteristiche possono mimare principalmente la sclerodermia, la fascite eosinofila e l'amiloidosi cutanea. Clinicamente è suddiviso in tre sottogruppi con decorso e prognosi differenti accomunati da riduzione delle escursioni articolari del torace e limitazione funzionale degli arti. Istologicamente si evidenzia un eccessivo deposito di collagene associato ad ispessimento dermico per accumulo di acido ialuronico e mucopolisaccaridi acidi. La diagnosi differenziale si avvale del caratteristico aspetto clinico e delle peculiarità istologiche. Gli autori descrivono il caso di un paziente affetto da Scleredema di Buschke trattato con corticosteroidi e colchicina.

**Parole chiave** - Scleredema adulatorum, Buschke, depositi di mucina, fibrosi cutanea.

**Key words** - Scleredema adulatorum, Buschke, mucin deposits, skin fibrosis.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Buschke A. Über Scleroedem. Berl Klin Wochenschr 1902; 39: 955-7.
2. Nagi A, Memon IA. Scleredema of Buschke in pediatric age group. J Coll Physicians Surg Pak 2005; 15: 311-2.
3. Parmar RC, Bavdekar SB, Bansal S, Doraiswamy A, Khambadkone S. Scleredema adulatorum. J Postgrad Med 2000; 46: 91-3.
4. Cole GW, Headley J, Skowsky R. Scleredema diabeticorum: a common and distinct cutaneous manifestation of diabetes mellitus. Diabetes Care 1983; 6: 189-92.
5. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 507-35.
6. Berk MA, Lorincz AL. Scleredema adulatorum of Buschke and primary hyperparathyroidism. Int J Dermatol. 1988; 27: 647-9.
7. Matsunaga J, Hara M, Tagami H. Scleredema of Buschke associated with malignant insulinoma. Br J Dermatol. 1992; 126: 527-8.
8. Miyagawa S, Dohi K, Tsuruta S, Shirai T. Scleredema of Buschke associated with rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. Br J Dermatol 1989; 121: 517-20.
9. Hyun Kyu Chang, You Chan Kim, Bum Sun Kwon. Widespread Scleredema Accompanied with a Monoclonal Gammopathy in a Patient with Advanced Ankylosing Spondylitis. J Korean Med Sci 2004; 19: 481-3.
10. Graff R. Discussion. Arch Dermatol 1968; 98: 320.
11. Dziazio M, Anastassiades CP, Hawkins PN, Potter M, Gabrielli A, Brough GM, et al. From scleredema to AL amyloidosis: disease progression or coincidence? Review of the literature. Clin Rheumatol 2006; 25: 3-15.
12. Huemer M, Seeber A, Huemer C. Scleroderma-like syndrome in a child: eosinophilic fasciitis or scleredema adulatorum? Eur J Pediatr 2000; 159: 520-2.
13. Haustein UF. Scleroderma and pseudo-scleroderma: uncommon presentations. Clin Dermatol 2005; 23: 480-90.
14. Cole HG, Winkelmann RK. Acid mucopolysaccharide staining in scleredema. J Cutan Pathol 1990; 17: 211-3.
15. Haapasaari KM, Risteli J, Karvonen J, Oikarinen A. Effect of hydrocortisone, methylprednisolone aceponate and mometasone furoate on collagen synthesis in human skin in vivo. Skin Pharmacol 1997; 10: 261-4.
16. Sapidin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. Arch Dermatol 2002; 138: 99-105.