

ESCLEREDEMA ADULTORUM DE BUSCHKE – CASO CLÍNICO

Ana Brinca¹, Hugo Oliveira², Margarida Gonçalo³, Óscar Tellechea⁴, Américo Figueiredo⁵

¹Interna(o) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

³Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Dermatology and Venereology

⁴Chefe de Serviço; Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Professor of Dermatology and Venereology

⁵Director de Serviço; Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra/ Head of Dermatology Department; Professor of Dermatology and Venereology of Coimbra University
Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

RESUMO – O Escleredema *adultorum* de Buschke (EAB) é uma doença rara do tecido conjuntivo caracterizada pelo endurecimento não depressível da pele. Histologicamente há espessamento da derme com fibras de colagénio espessadas separadas por mucopolissacáridos. Apresentamos um doente de 51 anos de idade, diabético insulinotratado com mau controlo metabólico, que referia um quadro com 5 anos de evolução de agravamento progressivo, caracterizado por infiltração cutânea difusa de limites mal definidos na região cervical posterior, metade superior do tronco e raiz dos membros, marcada diminuição da mobilidade cutânea e limitação funcional da charneira cervical e ombros. A hipótese de EAB foi confirmada pela histologia. Os restantes exames complementares de diagnóstico não revelaram alterações significativas, permitindo estabelecer o diagnóstico do subtipo III – *diabeticorum*. Iniciou fototerapia com radiação UVA1 sem qualquer benefício, e posteriormente uma terapêutica experimental com PUVA1, com melhoria clínica significativa, objectivável pela maior facilidade na realização de tarefas básicas como o vestir.

PALAVRAS-CHAVE – Escleredema *Adultorum*; Escleredema *Diabeticorum*; Diabetes *Mellitus*; Fototerapia; PUVA.

SCLEREDEMA ADULTORUM OF BUSCHKE – CASE REPORT

ABSTRACT – Scleredema *adultorum* of Buschke (SAB) is a rare connective tissue disease characterized by non-pitting induration of the skin. Histologically there is thickening of the dermis with large collagen fibers separated by deposits of mucopolysaccharids.

A 51-year-old male patient, with poorly controlled diabetes mellitus, progressively developed in a 5-year period, a diffuse cutaneous infiltration with ill-defined limits on the posterior neck, upper half of the trunk and proximal limbs, with marked skin stiffness and a significantly reduced mobility of the shoulder girdles and neck.

The diagnosis of SAB was confirmed by histological examination. Other complementary exams did not reveal significant changes, allowing the diagnosis of the third subtype of SAB - *diabeticorum*. The patient was treated with phototherapy, initially with UVA1 without any benefit, and later with an experimental therapeutic modality of PUVA1 with significant clinical improvement, allowing the patient to dress himself.

KEY-WORDS – Scleredema *Adultorum*; Diabetes *Mellitus*; Phototherapy; PUVA Therapy.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Ana Brinca

Serviço de Dermatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Tel: 00351 239400420
Fax: 00351 239400490
E-mail: anabrinca@gmail.com

INTRODUÇÃO

O Escleredema *adultorum* de Buschke (EAB) é uma doença rara do tecido conjuntivo caracterizada pelo endurecimento não depressível da pele. Subdivide-se em três subtipos: o subtipo I, a forma clássica, surge subitamente após um episódio infeccioso e tem resolução espontânea em poucas semanas a meses; o subtipo II pode associar-se a paraproteinémias; e o subtipo III, *diabeticorum*, surge de modo mais insidioso associado a diabetes *mellitus* (DM) e tende a ser refractário ao tratamento, que não é consensual mas engloba, entre outros, corticóides tópicos e sistémicos, ciclosporina, metotrexato, fototerapia e radioterapia com feixe de electrões.

CASO CLÍNICO

Relatamos o caso de um doente do sexo masculino, de 51 anos de idade, caucasiano, com antecedentes de DM tipo 2 desde há 15 anos, insulinotratado, com mau controlo metabólico; hipertensão arterial desde há 15 anos, controlada com antihipertensores; e apneia obstrutiva do sono diagnosticada há 1 ano, sob ventilação não invasiva durante a noite com pressão contínua positiva.

Referia rigidez cutânea na metade superior do tronco e membros, sobretudo nos superiores, com dor de ritmo mecânico nos ombros, e marcada dificuldade na mobilização dos membros superiores, nomeadamente na abdução. Este quadro tinha uma instalação e agravamento progressivos ao longo de 5 anos, tendo-se iniciado pela região cervical posterior e subsequente extensão às áreas referidas. O doente não recordava qualquer intercorrência infecciosa prévia à instalação do quadro.

Apresentava espessamento difuso com rigidez cutânea de limites mal definidos na região cervical posterior, metade superior do tronco e extremidades proximais dos membros superiores, com marcada diminuição da mobilidade cutânea, tornando impossível a realização de prega cutânea (Figs. 1 e 2). As extremidades proximais dos membros inferiores também apresentavam as mesmas alterações (Fig. 3), embora de menor intensidade e sem repercussão funcional para o doente. Sem eritema significativo ou outras alterações à inspeção do tegumento cutâneo. A pele da face, mãos (Fig. 4) e pés estava poupada. Não referia fenómeno de Raynaud e não se observavam acrosclerose ou lesões das mucosas. O restante exame objetivo não revelou alterações,



Fig. 1 - Espessamento da pele do tronco e pescoço.

Caso Clínico



Fig. 2 - Incapacidade de realizar prega cutânea.



Fig. 3 - Envolvimento dos membros inferiores.

nomeadamente adenopatias periféricas palpáveis ou hepatoesplenomegalia.

Realizou-se estudo analítico, nomeadamente hemograma, proteinograma eletroforético, doseamento de imunoglobulinas, imunofixação, serologias várias e anticorpos antinucleares, nomeadamente anti-Scl 70 e anti-centrómero, que foram normais ou negativos. As únicas alterações analíticas eram a elevação da glicemia (188mg/dL), da hemoglobina glicada (9,4%), hipertrigliceridemia (341mg/dL) e glicosúria, todos de acordo com um insatisfatório controlo metabólico da DM. Realizou ainda uma radiografia torácica que não revelou alterações significativas, e provas funcionais respiratórias a favor de um padrão restritivo de doença pulmonar.

O exame histológico de biopsia cutânea realizada com bisturi na região cervical posterior revelou aumento da espessura da derme, espessamento dos feixes de colagénio na derme média e profunda (Fig. 5) e deposição de material que corou positivamente com Azul de Alcian (Fig. 6).

Não havendo qualquer intercorrência infecciosa prévia nem paraproteinémias associadas, e tratando-se de um doente diabético há longos anos, com mau controlo metabólico, enquadrámos este caso de EAB no subtipo *diabeticorum*.

Iniciou fototerapia com UVA₁ com uma dose cumulativa de 780 J/cm² atingida em 26 sessões, com dose média por sessão de 30 J/cm², sem qualquer benefício. Posteriormente associou-se psoraleno (metoxipsoraleno 0,6mg/kg de peso) a UVA₁, num protocolo experimental. Realizou 45 sessões, num total de 1490 J/cm², com dose média por sessão de 33 J/cm². Observámos



Fig. 4 - Prega cutânea no dorso da mão.

Caso Clínico

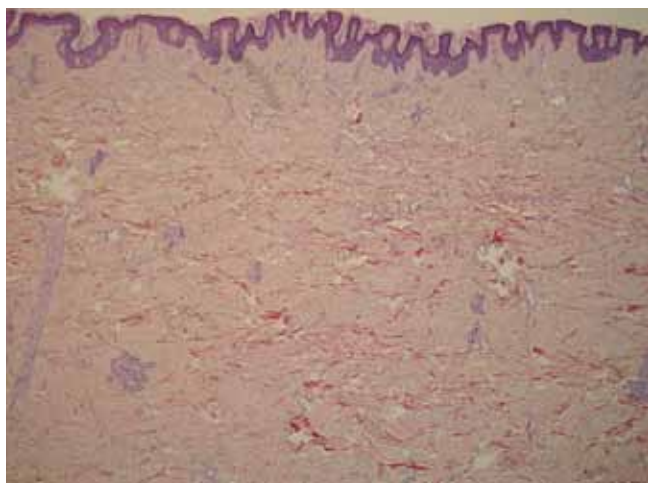


Fig. 5 - Imagem histológica, H&E, pequena amplificação.

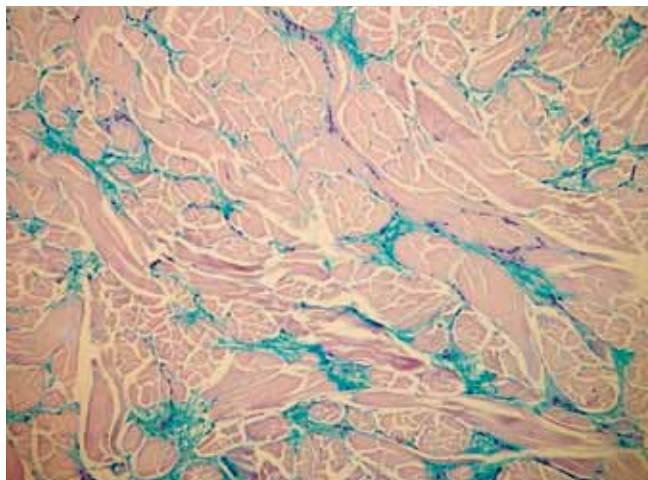


Fig. 6 - Imagem histológica, Azul de Alcian, grande amplificação.

franca melhoria clínica objetivável pela maior facilidade em mobilizar os membros superiores, com suficiente amplitude de movimentos para permitir vestir-se, o que lhe era anteriormente difícil. Apresenta um *follow-up* de 12 meses tendo-se mantido a melhoria clínica até há seis meses. Desde então tem ocorrido algum agravamento mantendo, no entanto, melhoria relativamente ao estado inicial.

DISCUSSÃO

A primeira descrição da doença actualmente conhecida como EAB é atribuída a Curzio em 1752 por

Touraine et al na sua revisão de 1936¹. Em 1902 *Buschke* descreveu o caso de um doente de 46 anos que desenvolveu um espessamento cutâneo do pescoço e tronco após um síndrome gripal¹. O termo escleredema *adultorum* de *Buschke* faz assim tributo a *Abraham Buschke*, autor da primeira descrição clássica desta doença.

O EAB é uma dermatose rara de etiologia desconhecida caracterizada pelo endurecimento e espessamento da pele do pescoço e tronco, podendo também envolver as extremidades proximais dos membros, sobretudo os superiores, sendo raros os casos com envolvimento dos membros inferiores, como verificado no nosso doente. Ocasionalmente cursa com eritema ou hiperpigmentação. Menos frequentemente pode envolver a face e a língua, causando dificuldade em abrir os olhos e a boca ou na mastigação². As mãos e os pés nunca estão atingidos. Outros órgãos como o coração, músculos esqueléticos e oculares, esófago, glândulas parótidas, fígado, pleura ou peritонеu, são raramente envolvidos³. A associação com a apneia obstrutiva do sono (AOS) foi relatada num estudo retrospectivo de 49 doentes com escleredema⁴, em que 25% apresentava AOS. A mortalidade associada ao EB é incomum⁵.

O envolvimento do pescoço com extensão ao dorso, o facto de poupar as mãos e os pés e a ausência de fenómeno de Raynaud e de envolvimento visceral, permitem a diferenciação clínica entre esta rara doença e a esclerodermia sistémica. Os exames laboratoriais são geralmente normais e os autoanticorpos habitualmente associados à esclerodermia sistémica estão ausentes.

O diagnóstico baseia-se na clínica, sendo confirmado pelo exame histopatológico quando necessário. Verifica-se um aumento da espessura da derme com espessos feixes de colagénio separados por espaços preenchidos por mucina. Estes depósitos localizam-se mais frequentemente na derme profunda e podem ser corados pelo Azul de Alcian. Contudo, a presença de depósitos de mucina corados por este corante é inconsistente e a sua ausência não exclui o diagnóstico.

O principal mecanismo etiopatogénico na acumulação dos componentes da matrix extracelular parece estar mais relacionado com uma expressão anormal dos genes das proteínas extracelulares (colagénio tipo 1 e 3, fibronectina) na pele do que com uma diminuição do processo de degradação^{6,7}. Os sinais que medeiam a activação dos fibroblastos ainda não são conhecidos. A glicosilação irreversível do colagénio e resistência à degradação pela colagenase, que levaria à acumulação do colagénio, é um mecanismo possível. Alternativamente, a estimulação excessiva pela insulina, num

Caso Clínico

contexto de hiperinsulinismo, poderia também levar ao aumento da síntese de colagénio e mucina¹.

A origem desta dermatose é desconhecida. Várias etiologias já foram propostas, desde infecções, autoimunidade e hiperinsulinismo, sem dados convincentes. Várias formas clínicas estão descritas. As benignas surgem após um episódio infeccioso, geralmente das vias aéreas superiores, observam-se sobretudo em crianças e jovens adultos, e regridem espontaneamente ao fim de poucas semanas a meses. Formas mais crónicas associam-se a doença sistémica, nomeadamente com paraproteinémias, incluindo o mieloma múltiplo, e com hiperparatiroidismo⁸, entre outras patologias. O EAB *diabeticorum* é também uma forma crónica da doença. A DM está presente em cerca de 50% dos casos de EAB, quer a tipo 1 quer a tipo 2, sendo esta última a mais frequentemente encontrada nos poucos relatos publicados^{9,10}. Os achados clínicos mais frequentes do EAB *diabeticorum* são: sexo masculino, DM de início na idade adulta; DM de longa duração, pobre controlo metabólico, necessidade de tratamento com insulina e presença de complicações específicas da DM¹¹. A frequência desta complicação cutânea na DM é grandemente subestimada dado o seu carácter insidioso. Dados divergentes estão publicados na literatura. Cole et al relatam uma prevalência de 2,5% numa população de 424 diabéticos¹². Sattar et al relatam uma prevalência de 14% num grupo de 100 diabéticos¹⁰.

Graff¹³ descreveu três subtipos de EB (Tabela 1): o **subtipo I**, a forma clássica descrita por Buschke, surge subitamente após episódio infeccioso, geralmente da orofaringe, uma ou duas semanas depois, e tem resolução espontânea em poucos meses a dois anos; o **subtipo II** pode associar-se a paraproteinémias,

incluindo o mieloma múltiplo, tem um curso progressivo sem resolução espontânea; e o **subtipo III**, o *diabeticorum*, surge de modo mais insidioso associado a diabetes mellitus, e tende a ser refractário ao tratamento.

Várias modalidades terapêuticas têm sido descritas em relatos de casos clínicos ou em pequenas séries, tais como imunossuppressores¹⁴, antibióticos¹⁵, corticosteróides tópicos e sistémicos, fisioterapia, fototerapia e radioterapia (RT) com feixe de electrões, mas nenhuma se provou consistentemente eficaz. Uma das modalidades terapêuticas com maior número de casos descritos com sucesso terapêutico é a RT com feixe de electrões. Angeli-Besson et al relatam uma melhoria franca com este tratamento num doente com EAB associado a hiper-gamaglobulinémia monoclonal¹⁶; outro grupo de autores descreve três doentes com boa resposta a esta modalidade terapêutica após insucesso com outros tratamentos¹⁷. Também Tamburi et al utilizaram RT com feixe de electrões com completa resolução clínica¹⁸.

Relativamente à fototerapia¹⁹, cujo principal mecanismo de acção será a degradação do colagénio pela activação de metaloproteinases da matriz, há relatos de sucesso quanto à utilização de PUVA e de UVA₁ (340-400nm). Foi em 2004 que surgiram os primeiros relatos de tratamento do escleredema com radiação UVA₁: um doente com o subtipo II de EAB e outro com o subtipo III, *diabeticorum*²⁰. Em ambos os casos alcançou-se sucesso terapêutico com baixas doses (10-30 J/cm²). Mais tarde, Eberlein-Konig et al²¹ relataram outro caso de sucesso terapêutico da radiação UVA₁ em doses médias de 50J/cm² em 35 sessões. Outros cinco casos de EAB, do subtipo *diabeticorum*, foram descritos por Tuchinda C et al²² em 2006, num estudo retrospectivo de 92 doentes com diferentes patologias (eczema atópico, EAB, morfeia, esclerodermia sistémica, eczema das mãos ou dos pés); 4 deles com boa resposta terapêutica, tendo o quinto doente abandonado o tratamento por episódio de erupção polimorfa à luz. Quanto ao tratamento com PUVA, os primeiros relatos remontam a 1998, com três casos de EAB descritos por Hager CM et al²³ com melhoria clínica significativa com banho-PUVA, com uma média de 59 sessões e dose cumulativa de 245,7 J/cm². Mais tarde, em 2000, Grundmann-Kollmann M et al²⁴ descreveram o caso de um doente com EAB que obteve boa resposta clínica ao PUVA-creme, tendo realizado um total de 35 sessões com dose cumulativa de UVA de 114,5 J/cm² (concentração=0,001% de 8-metoxipsoraleno, preparado em emulsão água em óleo, com 30% de água). Mais recentemente, também Nakajima K et al²⁵ descreveram outros dois casos de EAB tratados com PUVA; um

Tabela 1 - Subtipos de Escleredema de Buschke (Graff)

	% do total	CARACTERÍSTICAS
Tipo 1	55	Episódio infeccioso prévio Resolução geralmente completa em meses a 2 anos Tipo Clássico descrito por Buschke
Tipo 2	25	Sem episódio infeccioso prévio Lentamente progressivo, sem resolução Risco de paraproteinémias, incluindo mieloma múltiplo
Tipo 3	20	Sem episódio infeccioso prévio Lentamente progressivo, sem resolução Diabetes mellitus de longa evolução, mal controlada

Caso Clínico

doente realizou 128 J/cm² de dose total cumulativa e o outro 101 J/cm², tendo-se verificado melhoria clínica em ambos. A utilização de PUVA₁ não está descrita na literatura, mas tendo em conta que o tratamento não é consensual e que são poucos os casos de EAB *diabeticorum* descritos e sempre limitado o seu sucesso terapêutico, optámos pela terapêutica experimental com PUVA₁, no sentido de alcançar planos mais profundos da pele. Realizou 45 sessões, num total de 1420 J/cm², e verificámos melhoria clínica, objectivável pela maior facilidade em mobilizar os membros superiores. No final do tratamento, o doente conseguia tocar com as mãos uma na outra atrás do dorso, tarefa impossível antes do início deste tratamento. Este ganho de mobilidade traduziu-se numa melhoria da qualidade de vida, com maior facilidade na realização de tarefas básicas, como o vestir-se. O tempo de seguimento é, todavia, ainda curto para saber se esta melhoria se manterá, ou qual será a duração do benefício obtido. Fica também ainda por esclarecer a relação risco-benefício desta técnica, aplicada nesta patologia, dada a exposição a doses relativamente elevadas de radiação UV.

Salientamos o mau prognóstico deste doente por apresentar comorbilidades associadas ao EB, nomeadamente a apneia obstrutiva do sono e o padrão restritivo das provas funcionais respiratórias, que acreditamos estarem intimamente relacionadas com a patologia cutânea de base, como já foi, aliás, descrito na literatura⁴.

Tratando-se de uma doença clinicamente silenciosa ou facilmente desvalorizável, quer pelo próprio doente quer pelo médico, mas com importante repercussão funcional, pensamos tratar-se de um diagnóstico a não esquecer num doente diabético há longos anos.

BIBLIOGRAFIA

1. Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adutorum of Buschke: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(6):355-9.
2. Ioannidou DI, Krasagakis K, Stefanidou MP, Karampekios S, Panayotidis J, Tosca AD. Scleredema adutorum of Buschke presenting as periorbital edema: diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2 Suppl 1):41-4.
3. Venencie PY, Powell FC, Su WP, Perry HO. Scleredema: a review of thirty-three cases. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11(1):128-34.
4. Ray V, Boisseau-Garsaud AM, Ray P, Pont F, Lin L, Hélénon R, et al. Obesity persistent Scleredema: study of 49 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2002;129(3):281-5.
5. Sansom JE, Sheehan AL, Kennedy CT, Delaney TJ. A fatal case of Scleredema of Buschke. *Br J Dermatol.* 1994;130(5):669-70.
6. Oikarinen A, Ala-Kokko L, Palatsi R, Peltonen L, Uitto J. Scleredema and paraproteinemia. Enhanced collagen production and elevated type I procollagen Messenger RNA level in fibroblasts grown from cultures from the fibrotic skin of a patient. *Arch Dermatol.* 1987;123(2):226-9.
7. Varga J, Gotta S, Li L, Sollberg S, Di Leonardo M. Scleredema adutorum: case report and demonstration of abnormal expression of extracellular matrix genes in skin fibroblasts in vivo and in vitro. *Br J Dermatol.* 1995;132(6):992-9.
8. Jacob N, Gleichmann U, Stadler R. Scleredema adutorum in secondary hyperparathyroidism. *Hautarzt.* 2002;53(2):121-5.
9. Rho YW, Suhr KB, Lee JH, Park JK. A clinical observation of Scleredema adutorum and its relationship to diabetes. *J Dermatol.* 1998;25(2):103-7.
10. Sattar MA, Diab S, Sugathan TN, Sivanandasingham P, Fenech FF. Scleredema diabeticorum: a minor but often unrecognized complication of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1988;5(5):465-8.
11. Meguerditchian C, Jacquet P, Béliard S, Benderitter T, Valéro R, Carsuzza F, et al. Scleredema adutorum of Buschke: an under recognized skin complication of diabetes. *Diabetes Metab.* 2006;32(5 Pt 1):481-4.
12. Cole GW, Headley J, Skowsky R. Scleredema diabeticorum: a common and distinct cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 1983;6(2):189-92.
13. Graff R: Discussion of Scleredema adutorum. *Arch Dermatol.* 1968;98:319-20.
14. Mattheo-Vakali G, Ioannides D, Thomas T, Lazariadou E, Tsogas P, Minas A. Cyclosporine in Scleredema. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(6):990-1.
15. Krasagakis K, Hettmannsperger U, Trautmann C, Tebbe B, Garbe C. Persistent Scleredema of Buschke in a diabetic: improvement with high-dose penicillin. *Br J Dermatol.* 1996;134(3):597-8.
16. Angeli-Besson C, Koepfel MC, Jaquet P, Andrac L, Sayag J. Electron-beam therapy in scleredema adutorum with associated monoclonal hypergammaglobulinemia. *Br J Dermatol.* 1994;130(3):394-7.
17. Bowen AR, Smith L, Zone JJ. Scleredema Adutorum of Buschke treated with radiation. *Arch Dermatol.* 2003;139(6):780-4.

Caso Clínico

18. Tamburin LM, Pena JR, Meredith R, Soong VY. Scleredema of Buschke successfully treated with electron beam therapy. *Arch Dermatol*. 1998;134:419-22.
19. Brenner M, Herzinger T, Berking C, Plewig G, Degiz K. Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21(3):157-65.
20. Janiga LL, Ward DH, Lim HW. UVA-1 as a treatment for Scleredema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 20(4):210-1.
21. Eberlein-Konig B, Vogel M, Katzer K, Hein R, Kohn FM, Ring J, et al. Successful UVA1 phototherapy in a patient with Scleredema Adutorum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(2):203-4.
22. Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR, Jacobe H, Bergamo BM, Elmets C, et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22(5):247-53.
23. Hager CM, Sobhi HA, Hunzelmann N, Wickenhauser C, Scharenberg R, Krieg T, et al. Bath-PUVA therapy in three patients with Scleredema adutorum. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(2 Pt 1):240-2.
24. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zollner TM, Spieth K, Kaufmann R, Podda M. Cream PUVA therapy for Scleredema adutorum. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):1058-9.
25. Nakajima K, Iwagaki M, Ikeda M, Kodama H. Two cases of diabetic Scleredema that responded to PUVA therapy. *J Dermatol*. 2006;33(11):820-2.