

TRATAMENTUL SINDROMULUI ARNDT-GOTTRON
(SCLEROMIXEDEM) CU HIDROXICLOROCHIN?
- PREZENTARE DE CAZ

HYDROXYCHLOROQUINE TREATMENT IN ARNDT-
GOTTRON SYNDROME (SCLEROMYXOEDEMA)
- CASE REPORT -

F. G. LÁSZLÓ*

Rezumat

Scleromixedemul sau sindromul Arndt-Gottron este o afecțiune rară, de etiologie neprecizată, caracterizată prin prezența depozitelor dermice de mucină asociate cu zone tegumentare infiltrate, scleroase. Prezentăm cazul unui pacient de 57 de ani, care de circa 6 luni a dezvoltat un infiltrat tegumentar edematos interesând 65% din suprafața corporală, asociat ulterior cu limitarea progresivă a mișcărilor și dispnee severă. Examenul dermatologic a evidențiat prezența pe torace și partea proximală a membrelor a unor plăci, placarde scleroase, infiltrate, catifelate, nepermițând formarea de pliuri. Papulele eritematoase dispuse liniar și în plăci de pe spatele pacientului au condus la diagnosticul prezumptiv. Examenul histologic a confirmat diagnosticul clinic. Tratamentul bolii este dificil. Literatura de specialitate oferă multe alternative terapeutice. Pacientul nostru a beneficiat de corticosteroizi, retinoizi și PUVA-terapie, dar nu a reacționat la aceste tratamente. Hidroxiclorochina a constituit unica noastră alternativă terapeutică accesibilă. Pentru dozajul hidroxiclorochinei s-a folosit schema propusă de Terheyden și col., într-un articol apărut în 2003, în *J Dtsch Dermatol Ges*. Eficacitatea tratamentului s-a apreciat pe baza aspectului clinic, imaginii ultrasonografiei tegumentare și a valorilor capacității vitale și VEMS-ului. La 8 luni de tratament eficiența este evidentă, evoluția este favorabilă. Vom continua tratamentul și vom reveni asupra cazului.

Cuvinte cheie: scleromixedem, mucinoze, Hidroxiclorochina.

Summary

Scleromyxoedema or Arndt-Gottron syndrome is a rare condition of unknown etiology, characterized by the presence of dermal mucin deposits associated with infiltrated sclerotic skin areas. We hereby present the case of a patient 57 years of age, who developed in about six months an infiltrated edema of the skin affecting 65% of the body surface, later associated with progressive limitation of movement of the thorax and severe dyspnea. Dermatologic examination revealed the presence on the thorax and the proximal limbs of sclerotic and infiltrated plaques and placards, with smooth surface, retarding the formation of folds. Erythematous papules arranged linearly and in plaques, on the back of the patient, led to the presumptive diagnosis. Histological examination confirmed the clinical diagnosis. The treatment of the disease is difficult. The literature offers many alternatives. Our patient received corticosteroids, retinoids and PUVA therapy, but has not responded to treatment. Hydroxychloroquine was our only therapeutic option available. Hydroxychloroquine dosage used was the proposed scheme by Terheyden et al., 2003, in an article published in *J Dtsch Dermatol Ges*. Efficacy was assessed by the clinical aspect, ultrasound imaging of skin and the values of vital capacity and VEMS. After 8 months of treatment whose effectiveness is obvious, the evolution is favorable. We shall continue the treatment and return to the case.

Key words: scleromyxoedema, mucinosis, hydroxychloroquine

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 165-174

* U.M.F. Târgu-Mureș, Clinica Dermatologie.

Introducere

Scleromixedemul este o afecțiune rară, de etiologie neprecizată, caracterizată prin prezența depozitelor dermice de mucină asociate cu zone tegumentare infiltrate, scleroase. Scleromixedemul corespunde formei generalizate a lichenului mixedematos. Boala este descrisă pentru prima dată de de Dubreuilh în 1906. Denumirea de scleromixedem sau sindrom Arndt-Gottron a fost introdusă de Gottron în 1954, referindu-se la forma papuloasă generalizată a lichenului mixedematos. În această formă tegumentul prezintă infiltrare sclerodermiformă. Tratamentul bolii rămâne o reală provocare terapeutică. [5, 6]

Prezentare caz

Prezintă cazul unui pacient de 57 de ani, care de circa 6 luni a dezvoltat un infiltrat tegumentar edematos interesând 65% din suprafața corporală, asociat ulterior cu limitarea progresivă a mișcărilor și dispnee severă. Examenul dermatologic a evidențiat prezența pe torace și partea proximală a membrilor a unor plăci, placarde scleroase, infiltrate, catifelate, nepermițând formarea de pliuri. Papulele eritematoase dispuse liniar și în plăci cu diametrul de câțiva mm (3-5) de culoarea pielii normale sau rozgălbui, bine delimitate de pe spatele pacientului ne-au condus la diagnosticul prezumptiv. (Fig. 1, 2) Analizele de laborator efectuate au depistat doar o paraproteinemie de tip IgG lambda. Probele funcționale respiratorii efectuate au rezultat o CV de 50%, și un VEMS de 40%. Examinările pulmonologice și cardiologice nu au confirmat o cauză pulmonară sau cardiacă a acestor valori scăzute. Echografia cutanată a demonstrat un derm îngroșat de 14 mm. (Fig. 3) Alte co-morbidități importante nu s-au depistat. Examenul histologic efectuat a confirmat diagnosticul clinic. În colorația HE epidermul apare intact, dar edematos, cu celule bazale vacuolizate, hiperplazie bazală și papile aplatizate, dermul îngroșat cu un infiltrat limfoplasmocitar. În colorația Gömöri dermul apare edematos cu fibre reticulice abundente, iar în colorația albastru alcian se observă o depunere abundentă de mucină sub epiderm, și între fibrele de collagen din dermul papilar. (Fig. 4, 5, 6, 7, 8)

Introduction

Scleromyxoedema is a rare condition of unknown etiology, characterized by the presence of dermal mucin deposits associated with infiltrated sclerotic skin areas. Scleromyxoedema represents the generalised form of lichen myxedematosus. The disease was first described by Dubreuilh in 1906. The name scleromyxoedema or Arndt-Gottron was coined by Gottron in 1954, with reference to the generalised papulous lichen myxedematosus, where the tegumen presents sclerodermiform infiltration. Its treatment is a true therapeutical challenge [5, 6].

Case presentation

We hereby present the case of a patient 57 years of age, who developed in about six months an infiltrated edema of the skin affecting 65% of the body surface, later associated with progressive limitation of movement of the thorax and severe dyspnea. Dermatologic examination revealed the presence on the thorax and the proximal limbs of sclerotic and infiltrated plaques and placards, with smooth surface, retarding the formation of folds. The presence on the back of the patient of well-defined erythematous papules, 3 to 5 mm in thickness and of normal skin colour or with pink-yellowish tinge, arranged linearly and in plaques, on the back of the patient, led to the presumptive diagnosis (Fig. 1, 2). Laboratory analyses have solely revealed a paraproteinemia of IgG lambda type. Control exhalation tests resulted in a closing volume (CV) of 50 per cent and a 40 per cent VEMS value. Pulmonary and cardiologic examinations did not confirm any pulmonary or cardiologic explanation for these low values. Skin echogram has revealed a thickened dermis of 14 mm (Fig. 3). No other significant co-morbidities have been tracked. The histological examination has confirmed the clinical diagnosis. In HE coloration, the epidermis appears to be undamaged but edematous in aspect, with vacuolized basal cells, basal hyperplasia and flattened papillae, thickened dermis with lymphoplasmocitary infiltrate. In Gömöri coloration, the dermis has an edematous aspect, with abundant recutelin fibrosis, while Alcian Blue coloration has revealed consistent mucin deposits localised under the epidermis as well as



Fig. 1. Aspect clinic. Papulele eritematoase dispuse liniar și în plăci regiunea dorsolombară

Fig. 1. Clinical aspect. Erythematous papulae arranged linearly and in plaques localised in the dorso-lumbar area

Tratamentul bolii este dificil. Literatura de specialitate oferă următoarele alternative terapeutice: corticoterapie, citostatice, gamaglobuline și imunoglobuline, talidomid, radioterapia cu electroni, PUVA-terapia, transplant de celule stem, retinoizi, hidroxiclrochină. Pacientul nostru a beneficiat de tratament cu corticosteroidi, retinoizi și PUVA-terapie, fără un



Fig. 2. Aspect clinic. Infiltrat tegumentar edematos și scleros

Fig. 2. Clinical aspect. Edematous and sclerotic tegument infiltrate

in-between the collagen fibers in the papillary dermis (Fig. 4, 5, 6, 7, 8). The treatment of the disease is difficult. The literature offers many therapeutical alternatives: corticotherapy, cytostatics, gamma-globulins and immunoglobulins, thalodamide, electron radiation therapy, PUVA therapy, stem cells transplant, retinoids, hydroxychloroquine. Our patient



Fig. 3. Ecografia cutanată. Derm îngrosat
Fig. 3. Cutaneous echography. Thickened dermis

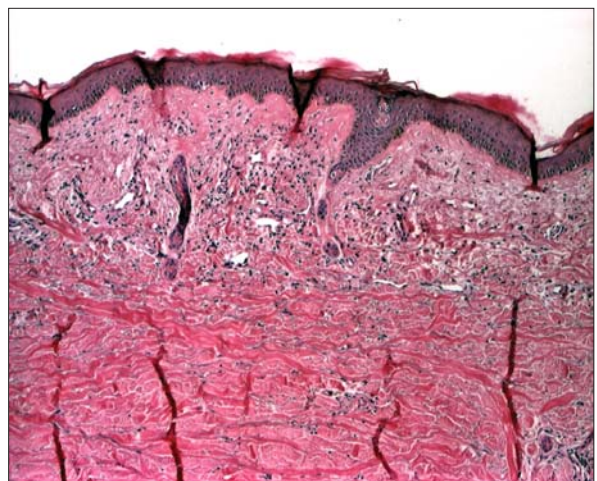


Fig. 4. Aspect histologic. Epiderm intact, hiperplazie bazală, papile aplatizate, edem. Col HE 10x
Fig. 4. Histological aspect. Intact epidermis, basal hyperplasia, flattened papillae, oedema. Col HE 10x

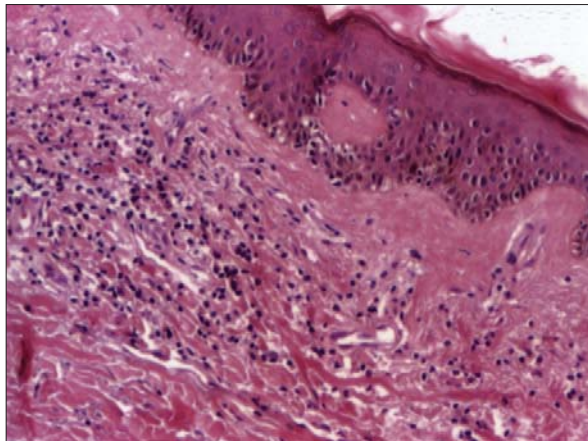


Fig. 5. Aspect histologic. Celule bazale vacuolizate, infiltrat limfo-plasmocitar, fibroză, derm îngroșat. Col HE 20x

Fig. 5. Histological aspect. Vacuolised basal cells, lymphoplasmocytary infiltrate, fibrosis, thickened dermis. Col HE 20x

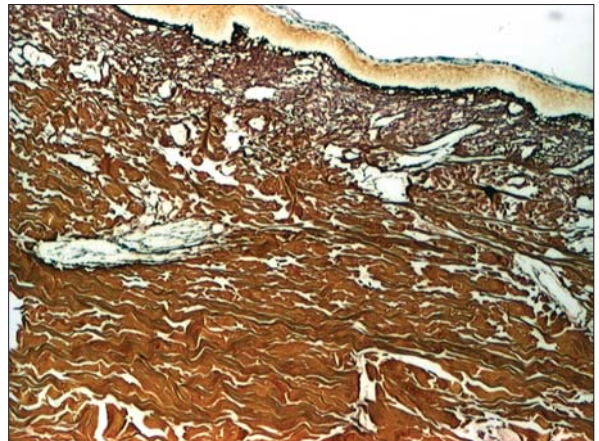


Fig. 6. Aspect histologic. Edem, fibre reticulice abundente. Col Gömöri 10x

Fig. 6. Histological aspect. Oedema, abundant reticular fibers. Col Gömöri 10x

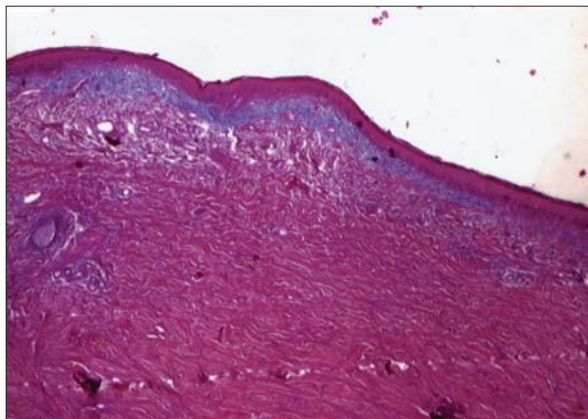


Fig. 7. Aspect histologic. Depunere de mucină sub epiderm, edem în dermul papilar. Col Albastru Alcian 10x

Fig. 7. Histological aspect. Mucin deposit under the epidermis, oedema in the papillar dermis. Alcian Blue Col 10x

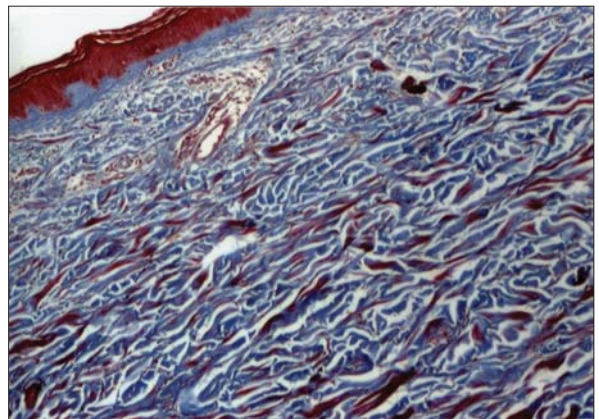


Fig. 8. Aspect histologic. Depunere abundentă de mucină între fibrele de colagen. Col Albastru Alcian 20x

Fig. 8. Histological aspect. Abundant mucin deposits in-between collagen fibers. Alcian Blue Col 20x

răspuns favorabil. Celelalte tratamente posibile nu ne-au fost accesibile. Hidroxiclorochina a constituit unica noastră alternativă terapeutică. Pentru dozajul hidroxiclorochinei am folosit schema propusă de Terheyden și col., într-un articol apărut în revista J Dtsch Dermatol Ges.[32] Autorii au tratat cu succes patru pacienți suferinzi de scleromyxedem cu hidroxiclorochin timp de 24 luni folosind următoarele doze: 600 mg/zi 10 zile, apoi 400 mg/zi 4

received corticosteroids, retinoids and PUVA therapy, but has not responded to treatment. We had no access to the other possible treatments. Hydroxychloroquine was our only therapeutic option available. Hydroxychloroquine dosage used was the proposed scheme by Terheyden et al., 2003, in an article published in J Dtsch Dermatol Ges [32]. The authors successfully treated four patients suffering from scleromyxoedema with hydroxychloroquine for 24

săptămîni iar în continuare 200 mg/zi timp de 24 luni. Eficacitatea tratamentului l-am apreciat pe baza aspectului clinic, imaginii ultrasonografiei tegumentare și a valorilor capacității vitale și a VEMS-ului. La opt luni de la începerea tratamentului pacientul suporta bine tratamentul, clinic infiltrarea cutanată s-a redus, persistând doar pe 20% din suprafața inițială. Ecografic dermul prezenta doar 6 mm grosime, iar CV și VEMS sau redus la 75% respectiv 70%. Tratamentul l-am considerat eficace. (Fig. 9, 10, 11)

Discuții

Cazul clinic prezentat aduce în discuție mucinozele și în mod special scleromixedemul. Mucinozele cutanate reprezintă un grup de boli heterogene de cauze necunoscute, caracterizate prin depunerea de mucină în piele și în foliculul pilos. [4] Scleromixedemul afectează de obicei persoanele în vârstă de 30-50 de ani. Inițial, considerată o afecțiune a sexului feminin, astăzi se consideră că afectează în mod egal bărbații și femeile. Scleromixedemul este o afecțiune rară a țesutului conjunctiv caracterizată prin leziuni cutanate indurate, absența anomaliilor tiroidiene, proliferarea excesivă a fibroblastilor și depunerea de mucină, iar în ser, prin prezența unei paraproteinemi. În majoritatea cazurilor se evidențiază în ser o paraproteinemie deși valoarea proteinelor totale serice este de obicei

months using the following doses: 600 mg/day for 10 days, then 400 mg/daily for 4 weeks, followed by 200 mg/day for 24 months. We have assessed treatment efficacy by the clinical aspect, ultrasound imaging of skin and the values of vital capacity and VEMS. After 8 months of well-tolerated treatment, clinical results showed reduced cutaneous infiltration, affecting only 20 per cent of the initial skin surface. Echographic examination has revealed that the dermis was only 6 mm in thickness, while CV and VEMS values subsided to 75 per cent, 70 per cent respectively. All these have enabled us to consider the treatment successful (Fig. 9, 10, 11).

Discussions

The clinical case we present brings into discussion mucinoses and scleromyxoedema in particular. Skin mucinoses form a group of heterogenous conditions of unknown etiology characterized by the presence of mucin deposits in the skin and the hair follicle [4]. Scleromyxoedema generally affects persons of 30-50 years of age. Initially considered a typical feminine condition, it has been more recently proved to equally affect both sexes. Scleromyxoedema is a rare condition of the conjunctive tissue characterized by endured skin lesions, the absence of thyroid anomalies, excessive proliferation of fibroblasts and mucin



Fig. 9. Aspect clinic la opt luni după tratament

Fig. 9. Clinical aspect eight months after the treatment



Fig. 10. Aspect clinic la opt luni după tratament

Fig.10. Clinical aspect eight months after treatment



Fig. 11. Ecografia cutanată la opt luni

Fig. 11. Cutaneous echography eight months after treatment

normală. În cazul nostru s-a evidențiat prezența acestei paraproteinemii de tip IgG lambda. Rolul patogenetic al paraproteinemiei s-ar manifesta prin stimularea producției de mucină de către fibroblaste, **lucru nedemonstrat însă până acum**. În patogenia scleromixedemului sunt incriminate de asemenea și limfokinele. În scleromixedem depozitele de mucină sunt mai puțin pronunțate, în timp ce în scleroza dermică este mai evidentă. Depozitele de mucină au fost evidențiate și la nivelul mediei și adventiceei vaselor sanguine, precum și al altor organe interne (miocard, rinichi, pancreas, fibre nervoase). [12, 13, 14] Leziunile tipice sunt numeroase papule mici lichenoido ceroase cu diametru de 3-5 mm, localizate mai mult sau mai puțin uniform, izolate sau confluate în plăci. Sunt de asemenea observate leziuni de tip liniar sau inelar situate pe fond eritematos. Tegumentul este infiltrat și îngroșat. Leziunile pot apărea oriunde pe tegument, dar cu predilecție la nivelul feței dorsale a mâinilor, antebrățelor, feței, părții superioare a trunchiului și a spatelui. Pielea păroasă și mucoasele sunt cruțate. [7] O stare de slăbiciune musculară poate exista în afara oricărei afectări sistemice. Nu există anomalii endocrine, iar afectarea sistemică este minimă. Totuși afectări neurologice, pulmonare, cardiovascular, renale, suprarenale, tiroidiene,

deposits, and by the presence of a paraproteinaemia in the serum. In most cases, a paraproteinaemia has been noted in the serum, despite the fact that the value of total serum proteins is usually within normal limits. In the clinical case under study, we have noted the presence of an IgG lambda type paraproteinaemia. The pathogenic role of paraproteinaemia may reside in the stimulation of fibroblast-developed mucin deposits, **which has not been proven so far**. Lymphokines are also incriminated in the pathogeny of scleromyxoedema. In scleromyxoedema, mucin deposits are less prominent than in skin sclerosis. Mucin deposits have also been highlighted in media and in the outer layer of blood vessels and of some internal organs (myocardium, kidneys, pancreas, nervous fibers) [12, 13, 14]. Typical lesions include numerous small size waxy lichenoid papules of 2-3 mm in diameter, more or less uniformly spread, isolated or forming plaques. Linear or ring lesions on erythematous background have also been noted. The tegument is infiltrated and thickened. Lesions may appear on any part of the skin, but mostly on the back side of hands and forearms, on the face and on the upper parts of the torso and back. Hairy skin and mucosae are spared [7]. A state of muscular weakness can settle even in the absence of systemic teratology. No endocrine anomalies

pancreatice, dermatologice au fost descrise de o serie de autori [8, 20], Rongioletti și Reborra [27,29] împart mucinozele cutanate în două categorii: mucinoze cutanate specifice și boli cutanate cu depuneri de mucină, evidențiate histologic. Mucinoze cutanate specifice se împart în mucinoze dermice și foliculare:

A. Mucinoze dermice

1. Lichen mixedematos
2. Mucinoza papuloasă acrală persistentă
3. Mucinoza eritematoasă reticulată (sindromul REM)
4. Scleredemul
5. Mucinoze distiroidiene:
 - a) mixedemul localizat
 - b) mixedemul generalizat
 - c) mucinoza papuloasă asociată unei boli tiroidiene
6. Mucinoza papuloasă și nodulară asociată unui lupus eritematos
7. Mucinoza cutanată juvenilă spontan regresivă.
8. Mucinoza cutanată a copilului
9. Mucinoza cutanată toxică:
 - a) mucinoza papuloasă a sindromului uleiurilor toxice
 - b) mucinoza papuloasă a sindromului mialgie-eozinofilie
10. Neuropatia cutanată mucinoasă
11. Mucinoza cutanată focală
12. Chiste mucoide B | L
13. Diverse

B. Mucinoze foliculare

1. Mucinoza foliculară a lui Pinkus
2. Mucinoza foliculară urticarie-like

În literatura de specialitate este menționată o vastă patologie asociată scleromixedemului, după cum urmează: paraproteinemii IgA, IgG, de tip Kappa și Lambda, miozite, dermatomiozite, sindrom de canal carpian, neuropatii (boala Parkinson, meningoencefalită, atrofie cerebrală, demielinizări), pneumopatii (interstițiale, bronhopneumonii, embolie pulmonară), cardiopatii (cord pulmonar, F.A., coronaropatii, IMA, hipertensiune), boala Raynaud, disfagie, tulburări gastro-intestinale (neo-gastric, neo-pancreatic), endocrinopatii (hipogonadism,

have been noted and systemic affectation was minimum. Still, neurologic, pulmonary, cardiovascular, renal, suprarenal, thyroid, pancreas and dermatologic involvements have been reported by several authors [8, 20]. Rongioletti and Reborra [27, 29] divide skin mucinoses into two categories: specific cutaneous mucinoses and skin conditions with histologically evinced mucin deposits. Specific cutaneous mucinoses are of dermal and follicular type:

A. Dermal mucinoses

1. Lichen myxoedematosus
2. Persistent acral papullar mucinosis
3. Reticular erythematous mucinosis (syndrome)
4. Scleraedema
5. Dysthyroid mucinoses:
 - a) localised myxoedema
 - b) generalised myxoedema
 - c) papullar mucinosis associated with a thyroid condition
6. Papullar and nodular mucinosis associated with lupus erythematosus
7. Regressive spontaneous juvenile skin mucinosis
8. Infantile skin mucinosis
9. Toxic cutaneous mucinosis:
 - a) papullar mucinosis of toxic oils syndrome
 - b) papullar mucinosis of the mialgia-eosinophilia syndrome
10. Cutaneous neuropathic mucinosis
11. Focal cutaneous mucinosis
12. Mucoïd cysts B | L
13. Miscellanea

B. Follicular mucinoses

1. Pinkus' follicular mucinosis
2. Urticaria-like follicular mucinosis

Studies make mention of a vast pathology associated with sclero-myxoedema, as follows: FIgA, IgG, Kappa- and Lambda-type paraproteinaemias, myosites, dermatomyo-sites, carpal tunnel syndrome, neuro-pathias (Parkinson disease, meningo-encephalitis, cerebral atrophy, demielinizations), pneumopathies (of interstitial type, bronchopneumo-pathies, pulmonary embolism), cardio-pathies (pulmonary cord, F.A., coronaropathies, IMA, hypertension), Raynaud

tiroidită, hipotiroidism), nefropatie (depozite de mucină la nivelul papilei renale, litiază renală și vezicală, hiperplazie prostatică), neoplazii (limfom cu celule T, mielom multiplu), alopecie, etc.[22, 24, 26, 31]. Evoluția scleromixedemului este de obicei benignă. În absența leziunilor maligne, supraviețuirea medie este de 4-6 ani (maxim 39 ani). [16, 18, 34] Au fost descrise cazuri cu involuție spontană. [3] Diagnosticul diferențial se face cu următoarele boli: sclerodermia, sindromul REM, scleroedemul, mucinoza papulară, lupus eritematoses, mucinoza folliculară, mucinoza dermală focală, mucinoza cutanată juvenilă, myxoedemul generalizat, myxoedemul pretibial, granulomul anular, mucinoze secundare, mucocelule etc. [19,30, 35] Terapia scleromix-edemului rămâne o reală provocare terapeutică și are o eficacitate variabilă. În literatura de specialitate sunt menționate următoarele opțiuni terapeutice: steroide sistice și/sau citostatice (Ciclof., Mtx, Clorambu-cil), gammaglobuline și immunoglobuline iv., thalidomida, retinoizi, radiații cu fascicule de electroni, PUVA terapie, plasmafereza, tacrolimus, transplant de celule stem, Hydroxychloroquina, precum și combinații ale posibilităților enumerate. [1, 2, 9, 10, 11, 15, 17, 21, 23, 25, 28, 33].

Concluzii

Scleromyxoedemul este o entitate clinică rară, de etiologie necunoscută făcând parte din grupul mucinozelor, și se caracterizează prin depunerea de mucină în dermul superficial, clinic apărând infiltrația sclerotică și edematoasă a tegumentului. Raritatea afecțiunii, prezența paraproteinemiei, problemele de diagnostic și diagnostic diferențial, importanța dispensarizării, au atras atenția în mod deosebit asupra acestui caz. Tratamentul bolii este o provocare terapeutică, iar Hydroxychloroquinul este o alternativă în tratamentul acestei afecțiuni. Momentan, după 8 luni de tratament a cărei eficiență este evidentă, evoluția este favorabilă. Voi continua tratamentul și voi reveni asupra cazului.

Intrat în redacție: 26.03.2011

disease, dysphagia, gastro-intestinal disorders (neo-gastric, neo-pancreatic ones), endocrinopathies (hypogonadism, thyroiditis, hypothyroidism), nephropathia (mucin deposits in renal papilla, renal and vesical lithiasis, neoplasia (T cell lymphoma, multiple myeloma), alopecia, etc. [22, 24, 26, 31]. Scleromyxo-edema usually develops in a benign manner. In the absence of malign lesions, average survival period is 4-6 years (39 years at the most) [16, 18, 34]. Cases with spontaneous remission have also been described [3]. Differential diagnosis is established by comparison with the following conditions: sclerodermia, REM syndrome, scleroedema, papular mucinosis, lupus erythematosus, follicular mucinosis, focal dermal mucinosis, juvenile cutaneous mucinosis, generalised myxoedema, pretibial myxoedema, granuloma annulare, secondary mucinoses, mucocelules, etc. [19, 30, 35]. Scleromyxoedema treatment is still a therapeutical challenge and the results vary. The literature offers the following alternatives: systemic and/or cytostatic steroids (Ciclof, Mtx, Chlorambucyl), gammaglobulins and immunoglobulins in i.v. administration, thalidomide, retinoids, electron beam radiation, PUVA therapy, plasmapheresis, tacrolimus, stem cells transplant, hydroxychloroquine, as well as combinations of the above-mentioned methods [1, 2, 9, 10, 11, 15, 17, 21, 23, 25, 28, 33].

Conclusions

Scleromyxoedema is a rare condition of unknown etiology belonging to the mucinoses group, characterized by the presence of dermal mucin deposits associated with infiltrated sclerotic and edematous skin areas. The rarity of the condition, the presence of paraproteinaemia, diagnosis and differential diagnosis issues, the importance of hospitalization have drawn considerable attention to this case. The treatment of this condition is a therapeutical challenge and hydroxychloroquine is one of the alternatives. After 8 months of treatment whose effectiveness is obvious, the evolution is favorable. We shall continue the treatment and return to the case.

Received: 26.03.2011

Bibliografie/References

1. Amini-Adle M, Thieulent N, Dalle S, Balme B, Thomas L.: Scleromyxedema: successful treatment with thalidomide in two patients. *Dermatology*. 2007; 214(1):58-60.
2. Blum M, Wigley FM, Hummers LK.: Scleromyxedema: a case series highlighting long-term outcomes of treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG). *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jan; 87(1):10-20.
3. Boffa MJ, Ead RD.: Spontaneous improvement of scleromyxoedema. *Clin Exp Dermatol*. 1995 Mar; 20(2):157-60.
4. Breuckmann F, Freitag M, Rotterdam S, et al.: Immunohistochemical investigations and introduction of new therapeutic strategies in scleromyxoedema: case report. *BMC Dermatol*. 2004 Sep 22; 4(1):12.
5. Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR.: Scleromyxedema. *Clin Dermatol*. 2006 Nov-Dec; 24(6):493-7.
6. Domínguez Auñón JD, Postigo Llorente C, Llamas Martin R, et al.: Lichen myxoedematosus associated with human immunodeficiency virus infection - report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 1997 Nov; 22(6):265-8.
7. Durani BK, Kurzen H, Hartschuh W, Naehrer H.: Koebner phenomenon due to scratch test in scleromyxoedema. *Br J Dermatol*. 2001 Aug; 145(2):306-8.
8. Edward M, Fitzgerald L, Thind C, Leman J, Burden AD. Cutaneous mucinosis associated with dermatomyositis and nephrogenic fibrosing dermopathy: fibroblast hyaluronan synthesis and the effect of patient serum. *Br J Dermatol*. 2007 Mar; 156(3):473-9
9. Efthimiou P, Blanco M.: Intravenous Gammaglobulin and Thalidomide May Be an Effective Therapeutic Combination in Refractory Scleromyxedema: Case Report and Discussion of the Literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Jan 24;
10. Farr PM, Ive FA.: PUVA treatment of scleromyxoedema. *Br J Dermatol*. 1984 Mar; 110(3):347-50.
11. Gholam P, Hartmann M, Enk A.: Arndt-Gottron scleromyxoedema: successful therapy with intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol*. 2007 Nov; 157(5):1058-60.
12. Girón J, Dean M.: Resolution of papullar mucinosis in a person with HIV infection. *AIDS Read*. 2007 Aug; 17(8):418-20.
13. Gwinner W, Erdbruegger U, Mengel M, et al.: Scleroderma-like acute renal crisis in a patient with scleromyxedema. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jul; 22(7):2063-7.
14. Heymann WR.: Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Nov; 57(5):890-1.
15. Iranzo P, López-Lerma I, Bladé J, et al.: Scleromyxoedema treated with autologous stem cell transplantation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jan; 21(1):129-30.
16. Karim A, Lawlor F, Black MM. Successful treatment of scleromyxoedema with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Dermatol*. 2004 May; 29(3):317-8.
17. Körber A, Franckson T, Grabbe S, Dissemmond J.: Successful therapy of scleromyxoedema Arndt-Gottron with low-dose intravenous immunoglobulin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Apr; 21(4):553-4.
18. Krasagakis K, Zouboulis CC, Owsianowski M, et al.: Remission of scleromyxoedema following treatment with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol*. 1996 Sep; 135(3):463-6.
19. Kukova G, Bruch-Gerharz D, Gensch K, Ruzicka T, Reifenberger J.: Scleromyxedema *Hautarzt*. 2006 Apr; 57(4):326-7.
20. Lang E, Goos M.: Internal disease findings in Arndt-Gottron scleromyxedema. *Dtsch Med Wochenschr*. 1986 May 23; 111(21):820-3
21. Macfarlane AW, Davenport A, Verbov JL, Goldsmith HJ.: Scleromyxoedema--successful treatment with plasma exchange and immunosuppression. *Br J Dermatol*. 1987 Nov; 117(5):653-7.
22. Martin-Ezquerria G, Sanchez-Regaña M, Massana-Gil J, Umbert-Millet P.: Papullar mucinosis associated with subclinical hypothyroidism: improvement with thyroxine therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Nov; 20(10):1340-1.
23. Martins A, Paiva Lopes MJ, Tavares Belo R, Rodrigues JC.: Scleromyxedema - thalidomide therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 May; 22(5):622-4.
24. Morales P, Martinez MA, Vera F, Romero G.: Severe lung involvement in systemic scleromyxoedema: a highly unusual finding. *Eur Respir J*. 2002 May; 19(5):976-9.
25. Rampino M, Garibaldi E, Ragona R, Ricardi U.: Scleromyxedema: treatment of widespread cutaneous involvement by total skin electron-beam therapy. *Int J Dermatol*. 2007 Aug; 46(8):864-7.
26. Rodrigues M, Machado A, Ventura F, Duarte ML, Ferreira C.: Scleromyxedema diagnosis following unexplained encephalopathy. *Eur J Dermatol*. 2008 Jan-Feb; 18(1):78-9. Epub 2007 Dec 18.

27. Rongioletti F, Hazini A, Rebora A.: Coma associated with scleromyxoedema and interferon alfa therapy. Full recovery after steroids and cyclophosphamide combined with plasmapheresis. *Br J Dermatol.* 2001 Jun; 144(6):1283-4.
28. Rongioletti F, Zaccaria E, Cozzani E, Parodi A.: Treatment of localised lichen myxedematosus of discrete type with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Mar; 58(3):530-2.
29. Rongioletti F.: Lichen myxedematosus (papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disease. *Semin Cutan Med Surg.* 2006 Jun; 25(2):100-4
30. Satter EK, Metcalf JS, Maize JC.: Can scleromyxoedema be differentiated from nephrogenic fibrosing dermatopathy by the distribution of the infiltrate? *J Cutan Pathol.* 2006 Nov; 33(11):756-9
31. Shergill B, Orteu CH, McBride SR, Rustin MH.: Dementia associated with scleromyxoedema reversed by high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol.* 2005 Sep; 153(3):650-2.
32. Terheyden P, Becker JC, Lurz C, Kahaly GJ, Bröcker EB. Treatment of scleromyxoedema with hydroxychloroquine. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003 Jan; 1(1):30-5.
33. Thyssen JP, Zachariae C, Menné T.: Successful treatment of scleromyxoedema using thalidomide. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 Nov; 20(10):1396-7.
34. Topf S, Simon M Jr, Schell H, Lüftl M.: Marked improvement in scleromyxoedema with high-dose intravenous immunoglobulin. *Hautarzt.* 2007 Jun; 58(6):525-8.
35. Vernassiere C, Le Louarn Y, Truchetet F.: Discrete papular mucinosis. *Ann Dermatol Venereol.* 2006 Jan; 133(1): 47-9.

Adresa de corespondență:
Correspondence adress:

Dr. Fekete Gyula László, șef lucrări, UMF Târgu Mureș, Clinica Dermatologie
Telefon: 0265-264025 e-mail: dermafek@yahoo.com
Adresă: 540516 Târgu-Mureș, str. Gh Doja, nr. 12. Jud. Mureș