

# Manifestaciones cutáneas de la amiloidosis sistémica asociada a mieloma

## *Cutaneous Manifestations of Myeloma-Associated Systemic Amyloidosis*

Jesús Vega Gutiérrez, Matilde Martínez Fernández, Pedro Sánchez Sambucety,  
José Santos Sales Valiente<sup>a</sup>, Manuel Ángel Rodríguez Prieto  
Servicio de Dermatología y <sup>a</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de León. León. España.

### Correspondencia:

Jesús Vega Gutiérrez  
c/ Ferrari 5-1ºE. CP 47001 Valladolid. España  
Tel.: (+34) 647 804 066  
e-mail: jvegagu@medynet.com

### Resumen

La amiloidosis sistémica asociada a mieloma es la forma de amiloidosis con mayor espectro clínico y peor pronóstico. Las manifestaciones mucocutáneas son con frecuencia las primeras en aparecer y su rápida identificación y diagnóstico ayudarán al mejor control de esta grave patología.

Presentamos el caso de un varón de 73 años que consultó por lesiones purpúricas asintomáticas en párpados y grandes pliegues. Presentaba también una macroglosia y se quejaba de lumbalgia reciente, cansancio y pérdida de peso.

(Vega Gutiérrez J, Martínez Fernández M, Sánchez Sambucety P, Santos Sales Valiente J, Rodríguez Prieto MA. Manifestaciones cutáneas de la amiloidosis sistémica asociada a mieloma. Presentación de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2004; 32(5): 211-214)

**Palabras clave:** amiloidosis sistémica, mieloma, manifestaciones cutáneas.

### Summary

*The secondary systemic amyloidosis associated to myeloma is the form of amyloidosis with greater clinical range and with the worst prognosis. The mucocutaneous manifestations are frequently the first to appear and their earlier diagnosis will help for a better control this severe condition.*

*We present a 73 years old male who complains of purpuric lesions in flexural areas and eyelids. He also presented a macroglossia and he also complained of recent lumbalgia, asthenia and weight loss.*

**Key words:** systemic amyloidosis, myeloma, cutaneous manifestations.

Las amiloidosis se caracterizan por el depósito extracelular de un material proteico fibrilar que va sustituyendo el parénquima de los órganos afectados. Se dividen en sistémicas y localizadas; dentro de ellas existen numerosos subtipos atendiendo fundamentalmente a la proteína fibrilar causante del depósito[1, 2].

En el caso de la amiloidosis sistémica asociada a mieloma son las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas las causantes del trastorno. Su expresividad clínica es muy amplia y su pronóstico infausto[1, 3, 4]. La clínica mucocutánea aparece en el 30% de los pacientes y con frecuencia es su primera manifestación, por lo que su rápida identificación y diagnóstico serán esenciales para el mejor control de esta enfermedad[5, 6].

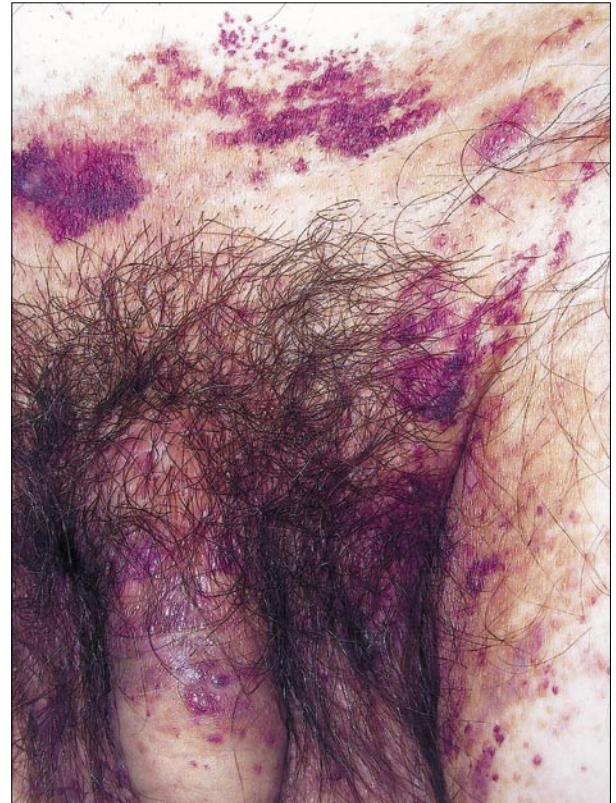
### Caso clínico

Un varón de 73 años de edad, sin antecedentes familiares de interés, acudió a nuestra consulta por presentar lesiones purpúricas asintomáticas en los párpados y en los grandes pliegues, de varios meses de evolución. También refería una lumbalgia reciente, cansancio y pérdida de peso (10 kg en los últimos 2 meses). Tan sólo tomaba esporádicamente antiácidos por una antigua hernia de hiato.

El paciente presentaba una intensa púrpura periorbitaria y en la región anogenital, junto a lesiones menos llamativas en las caras laterales del cuello, los surcos nasogenianos y las axilas. También existían pápulas y placas amarillentas o purpúricas, especialmente visibles en el párpado superior



**Figura 1.** Lesiones purpúricas especialmente llamativas en la región periorbitaria y en las caras laterales del cuello.



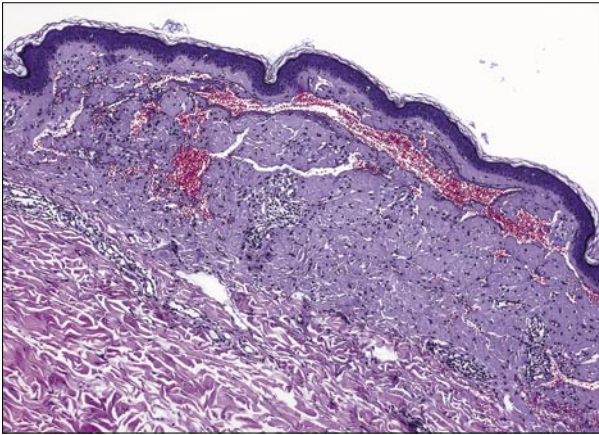
**Figura 3.** Pápulas y placas de predominio purpúrico junto a lesiones hiperpigmentadas residuales en la región genital.



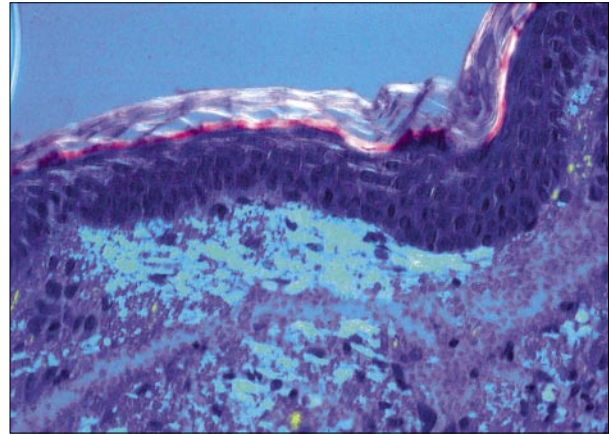
**Figura 2.** Intensa púrpura periorbitaria acompañada de las características placas infiltradas amarillentas (más visibles en párpado superior derecho).



**Figura 4.** Macroglosia y púrpura e indentaciones dentales en los bordes laterales de la lengua.



**Figura 5.** Material hialino amorfo junto a celularidad inflamatoria dispersa en la dermis papilar. También se aprecia una intensa extravasación de hematíes que produce grandes fisuras y espacios.



**Figura 6.** El material depositado en la dermis papilar se tiñe con rojo Congo y muestra una birrefringencia verde con luz polarizada.

derecho, en la región genital y en las comisuras bucales (Figuras 1, 2, 3). La inspección mucocutánea reveló además una macroglosia uniforme con púrpura e indentaciones dentales en los bordes laterales de la lengua. No encontramos alteraciones en el pelo ni en las uñas.

La exploración general tan sólo reveló dolor a la presión en la parrilla costal izquierda y en las apófisis espinosas lumbares, sin demostrar visceromegalias, adenopatías periféricas, edemas o déficit neurológico.

Se realizó una analítica general, un estudio de coagulación y una cuantificación de globulinas séricas. Los datos más destacables fueron aumento de la velocidad de sedimentación globular (40 mm/1<sup>a</sup> h), hipercalcemia (13,5 mg/dL), hipoalbuminemia (3 g/dL) e hipogammaglobulinemia y un aumento de la creatinina sérica (1,27 mg/dL). La inmunoelectroforesis de suero y orina detectó un componente monoclonal de cadenas ligeras y la biopsia de médula ósea mostró un 20% de células plasmáticas morfológicamente patológicas. Las radiografías óseas señaladas y la resonancia magnética mostraron lesiones líticas en ambas escápulas, clavícula, húmero y parrilla costal izquierdos, pelvis, fémur y columna lumbosacra. El ecocardiograma y el electromiograma no mostraron alteraciones.

En la biopsia cutánea se observaba una epidermis ortokeratótica sin anomalías relevantes. En la dermis papilar existía un material hialino amorfo junto a celularidad inflamatoria dispersa y una intensa extravasación de hematíes que producían grandes fisuras y espacios (Figura 5). Este material hialino se teñía con la tinción de rojo Congo y mostraba una birrefringencia verde con luz polarizada (Figura 6).

Con el diagnóstico de mieloma múltiple de cadenas ligeras con amiloidosis sistémica asociada, se inició tratamiento con melfalan (15 mg/día) y prednisona a altas dosis (100 mg/día) junto a pamidronato para control de la hipercalcemia tumoral. Un año después del diagnóstico el paciente permanece estable, a excepción del aumento de su macroglosia que ha requerido incluso cirugía reductora.

## Comentario

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de un material proteico fibrilar que va sustituyendo el parénquima de los órganos afectados produciendo distintas alteraciones funcionales según su intensidad y localización. La sustancia amiloide está formada por una proteína fibrilar, que definirá cada variedad de amiloidosis, y por una estructura secundaria (el componente P), común a todas las formas[2, 3].

Las amiloidosis pueden ser sistémicas o localizadas y dentro de ellas existen numerosos subtipos atendiendo fundamentalmente a la proteína fibrilar causante del depósito. Hablaremos únicamente de las amiloidosis sistémicas de "tipo AL" o amiloidosis por depósito de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. Pertenecen a este grupo la amiloidosis sistémica primaria y la amiloidosis asociada a mieloma (el 15% de pacientes con mieloma desarrollan amiloidosis). En ambas existiría una producción autónoma de células plasmáticas capaces de sintetizar cadenas ligeras amiloidogénicas[3, 4, 7].

La amiloidosis AL es la que presenta mayor espectro clínico, siendo los órganos más afectados el riñón (desde

proteinuria asintomática a un verdadero síndrome nefrótico) y el corazón (origina un fallo cardiaco congestivo). Las manifestaciones mucocutáneas aparecen aproximadamente en el 30% de los pacientes (entre un 10%-44% según las diferentes series)[2, 6-8]; hablaremos de ellas con detalle posteriormente. Otro hallazgo común es la hepatomegalia (50% de los casos), aunque origina poca alteración funcional tanto clínica como analítica. También es frecuente la aparición de un síndrome del túnel carpiano y de una neuropatía sensitiva y/o autonómica, causante de hipotensión, impotencia y alteraciones gastrointestinales. Con menor frecuencia, la infiltración puede afectar también a otros órganos (tubo digestivo, pulmón, glándulas adrenales, tiroides, etc.)[1-3, 9].

La media de edad de aparición de la amiloidosis AL asociada a mieloma es de 65 años y suele iniciarse con síntomas inespecíficos como fatiga y pérdida de peso, parestesias, disnea o edema, por lo que con mucha frecuencia se retrasa el diagnóstico hasta 1-2 años[1, 10]. La clínica cutánea es, ante esta situación, un elemento clave en el diagnóstico temprano, como lo fue en nuestro paciente, que llevaba casi un año con un cuadro constitucional en estudio.

Las petequias y equimosis espontáneas o tras traumatismos mínimos son los signos cutáneos más frecuentes (15% de los casos) y son el resultado de la infiltración de las paredes vasculares por la sustancia amiloide. Se localizan fundamentalmente en la región periorbitaria y en los grandes pliegues. Sin embargo, se consideran como las lesiones más características de la amiloidosis AL unas pápulas, placas y/o nódulos asintomáticos, brillantes, del color de la piel, amarillentos, o purpúricos, según la extensión y duración de la hemorragia local; además de la región periorbitaria y los grandes pliegues, con frecuencia afectan las comisuras bucales y los pulpejos de los dedos de las manos. En ocasiones lo que aparece es más una infiltración difusa que origina un endurecimiento cutáneo similar a la escleroder-

mia, sobre todo en la cara, las manos y los pies. También se han descrito formas ampollas y son posibles la alopecia, generalmente parcheada y del cuero cabelludo, y cambios distróficos ungueales (Tabla 1)[2, 7, 8, 11-13].

**Tabla 1.** Manifestaciones cutáneas de la amiloidosis sistémica primaria y asociada a mieloma.

Frecuentes	Poco frecuentes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Púrpura periorbitaria y en grandes pliegues</li> <li>• Pápulas/placas brillantes, infiltradas y amarillentas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltración esclerodermiforme</li> <li>• Alopecia</li> <li>• Lesiones ampollas</li> <li>• Distrofia ungueal</li> </ul>

Mención especial merecen las manifestaciones orales de la amiloidosis AL, especialmente la macroglosia, que aparece en el 12%-40% de los pacientes. Se manifiesta como un aumento difuso del tamaño de la lengua, de consistencia firme y con indentaciones dentales en los bordes laterales. La infiltración amiloidea puede ocasionar además lesiones purpúricas, pápulas y nódulos, aftas e incluso un síndrome seco por afectación de las glándulas salivares[10, 12-14].

El diagnóstico de amiloidosis se establece con el estudio histopatológico de cualquiera de los tejidos afectados, aunque en ausencia de afectación clínica cutánea se recomienda la biopsia de tejido celular subcutáneo de la pared abdominal[2, 7]. La tinción más empleada es el rojo Congo, que produce una tonalidad rojiza al microscopio óptico y una fluorescencia verdosa con la luz polarizada[2, 8]. Ante la sospecha de amiloidosis AL es obligado además el despistaje de una discrasia de células plasmáticas subyacente, así como la valoración de la extensión del proceso.

El tratamiento actual de elección de la amiloidosis AL es la combinación de Melfalán con corticoides a altas dosis o con trasplante autólogo de médula ósea[12]. Sin embargo, a pesar del tratamiento el pronóstico sigue siendo infausto, ya que la supervivencia media de estos pacientes tras el diagnóstico es tan sólo de 12 meses[1, 11].

## Bibliografía

- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The Systemic Amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 25: 898-908.
- Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1-16.
- Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis review of 236 cases. *Medicine* 1975; 54: 271-99.
- Wong CK, Wang WJ. Systemic amyloidosis. *Dermatology* 1994; 189: 47-51.
- Arenal J, Pagerols J, Vives P. Manifestaciones cutáneas de la amiloidosis. *Piel* 1994; 9: 75-90.
- Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in generalized amyloidosis. A study of clinically involved and uninvolved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 781-5.
- Sarriegui S, Casanova JM, Baradad M, et al. Amiloidosis sistémica primaria con afectación cutánea. *Actas Dermo-Sif* 1994; 1: 31-4.
- Villegas C, Roo E, Roustan G, et al. Amiloidosis primaria sistémica asociada a mieloma múltiple. *Actas Dermo-Sif* 1993; 84: 115-7.
- Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL): clinical and Laboratory features in 299 cases. *Mayo Clin Proc* 1984; 58: 665-83.
- Olm M, Alsina M, Villalta J, Grau JM, et al. Systemic amyloidosis presenting as cutaneous lesions. *Int J Dermatol* 1991; 30: 364-6.
- Kois JM, Sexton FM, Lookingbill DP. Cutaneous manifestations of multiple myeloma. *Arch Dermatol* 1991; 127: 69-74.
- Kumar S, Gertz MA. Cutaneous and systemic amyloidosis. *Int J Dermatol* 2002; 41: 133-4.
- Wong CK. Mucocutaneous manifestations in systemic amyloidosis. *Clin Dermatol* 1990; 8: 7-12.
- Pineda MS, Herrero C. Amiloidosis sistémica. *Piel* 1988; 3: 318-29.