

Amiloidosis sistémica con compromiso cutáneo asociada a mieloma múltiple

Presentación de un caso

Romina Tellería¹, Diego Navajas², Myriam Dahbar², Mario A. Marini³ y Miguel A. Allevato⁴

RESUMEN

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades que se caracterizan por el depósito extracelular de material amiloide en órganos y tejidos, afectando su función normal. Se clasifican según la proteína fibrilar involucrada y, de acuerdo a su distribución, en localizada o sistémica.

Presentamos una paciente con amiloidosis sistémica asociada a mieloma múltiple con compromiso esofágico y cutáneo. El interés de la presentación radica en la importancia del reconocimiento de las lesiones cutáneas características, para realizar diagnóstico precoz de esta patología.

Palabras clave: amiloidosis sistémica, compromiso cutáneo, mieloma múltiple

ABSTRACT

Systemic amyloidosis with cutaneous involvement associated with multiple myeloma.

A case report

Amyloidosis is a group of diseases characterized by the extracellular deposition of amyloid in organs and tissues affecting their normal function. They are classified by the fibrillar protein involved and, according distribution, in localized or systemic. A female patient with systemic amyloidosis associated with multiple myeloma and esophageal and cutaneous involvement is reported. Interest of this presentation is the importance in recognizing the characteristic skin lesions to make an early diagnosis of this disease.

Key words: systemic amyloidosis, cutaneous involvement, multiple myeloma

► CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 63 años de edad, con diagnóstico de mieloma múltiple y amiloidosis sistémica con compromiso esofágico, en el año 2010. Recibió 6 ciclos

de quimioterapia (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona) hasta diciembre de 2013. En tratamiento actual con bortezomib, en forma quincenal. En valoración pre-trasplante de células hematopoyéticas.

Motivo de consulta: lesiones purpúricas en rostro, tórax

¹ Médico Residente

² Jefe de residentes y concurrentes

³ Profesor Consultor de la División

⁴ Jefe de división

División Dermatología. Hospital de Clínicas "José de San Martín". UBA. Córdoba 2351. 4to. Piso. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: divisiondermatologia@gmail.com

Recibido: 3-11-2014.

Aceptado para publicación: 25-3-2015.

y brazos desde el año 2007, que aparecían y resolvían espontáneamente.

Examen físico: lesiones purpúricas: petequias y equimosis, de aparición espontánea, por traumatismos o maniobras de Valsalva. Se presentan en rostro, cuello, parte superior del tórax y espalda (Figs. 1 y 2). Pápulas amarillentas, lisas y asintomáticas, localizadas en frente, dorso de nariz y mejillas (Fig. 1). Cicatrices en hombros, escote y dorso, secundarias a traumatismos (Fig. 2). Onicólisis de uñas de ambos pulgares y pitting ungueal (Fig. 3).

Estudio histopatológico: epidermis aplanada. Dermis con vasos de pequeño y mediano calibre con depósito hialino (Fig. 4). Se realiza técnica de tioflavina T demostrándose positividad a nivel de la pared vascular (Fig. 5).

Diagnóstico clínico-patológico: amiloidosis sistémica con compromiso cutáneo.

Tratamiento: Se capacitó a la paciente en consultorio de maquillaje correctivo para disimular lesiones presentes en rostro y escote, mientras se encuentra en valoración pre-trasplante de células madre hematopoyéticas como tratamiento del mieloma múltiple.

► COMENTARIOS

Las **amiloidosis** son un grupo heterogéneo de enfermedades poco frecuentes y de causa desconocida. Se caracterizan por el depósito en los tejidos de un material protei-

náceo fibrilar (amiloide) que, previa tinción con rojo congo, se observa con una birrefringencia verde manzana bajo el microscopio de luz polarizada y tiene una configuración laminar en hoja β plegada por difracción de rayos X^{1-3} .

El amiloide está constituido por tres elementos: 1) Proteínas fibrilares del amiloide: derivan de proteínas normales séricas (cadenas ligeras de inmunoglobulinas, prealbumina lisozima, etc.). Se desconoce el mecanismo por el cual se vuelven amiloidogénicas. 2) Amiloide P: es una proteína no fibrilar idéntica a una globulina plasmática circulante normal, el "amiloide P sérico" (SAP). Se encuentra presente en todas las formas de amiloidosis y funcionaría como esqueleto donde se depositan las proteínas fibrilares. 3) La matriz extracelular: conformada principalmente por dermatán sulfato y heparán sulfato^{2,4}.

Las amiloidosis se clasifican según la proteína fibrilar involucrada y, de acuerdo a la distribución, en: localizada (si afecta a un solo órgano) o sistémica (si afecta a varios)².

La amiloidosis AL es la forma más común de amiloidosis sistémica. Las proteínas precursoras son las cadenas ligeras de inmunoglobulinas enteras y/o sus fragmentos procedentes de una proliferación monoclonal de células plasmáticas en la médula ósea. Dentro de este grupo se incluyen la amiloidosis sistémica primaria y la amiloidosis sistémica asociada a mieloma múltiple, presente en nuestra paciente. Predomina en varones con una edad promedio de 65 años y se presenta en un 15 % de los pacientes con mieloma múltiple^{2,4,5}.

Las **manifestaciones clínicas** son muy variables y puede afectar a casi todos los órganos exceptuando al cerebro.^{2,6} Inicialmente se presenta con síntomas inespecíficos como debilidad, fatiga y pérdida de peso. Las lesiones mucocutáneas aparecen en un 20-40%^{1,2,7} de los pacientes y con frecuencia están dentro de las primeras manifestaciones^{5,6}, lo que hace importante su identifica-



Fig. 1: Rostro: petequias, equimosis y pápulas ceras.



Fig. 2: Rostro y escote: equimosis y cicatrices.



Fig. 3: Manos: Onicólisis de uñas de ambos pulgares, y pitting ungueal.

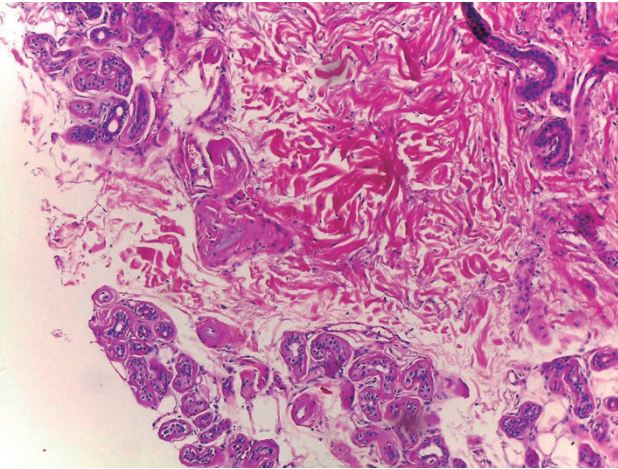


Fig. 4: Histopatología (técnica HyE) 40X.

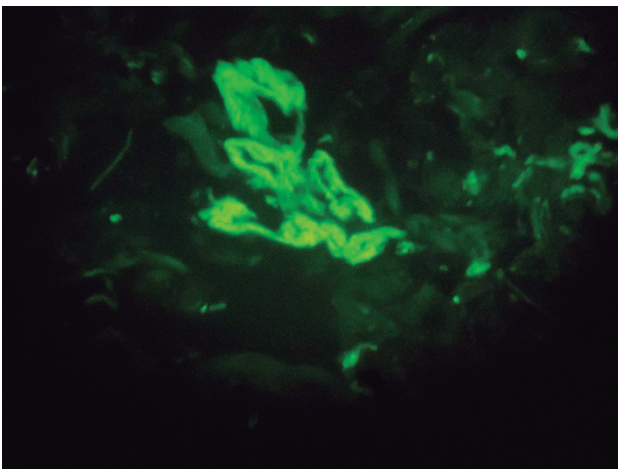


Fig. 5: Histopatología (técnica Tioflavina T) 100X.

ción para el diagnóstico precoz. En nuestra paciente, las manifestaciones cutáneas (púrpura periorbitaria, de aparición y resolución espontánea) fue la primera manifestación, 3 años antes del diagnóstico del mieloma múltiple.

Las petequias y equimosis son los signos cutáneos más frecuentes. Pueden aparecer sobre piel sana o sobre otras lesiones. Se producen espontáneamente o ante un mínimo traumatismo o por maniobras de Valsalva. Se localizan frecuentemente en región periorbitaria (ojos de mapache), zona de la barba y parte superior del tórax^{2,6}. Se piensa que son consecuencia del depósito amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos dérmicos y subcutáneos, lo que produce fragilidad capilar⁸. Además otros factores como la coagulopatía por infiltración hepática, disminución de la absorción de vitamina K, pérdida urinaria de factores de coagulación y la deficiencia adquirida de factor X (30%)¹, contribuirían a este proceso^{2,4}.

Las lesiones cutáneas infiltrativas son las más características de esta enfermedad. Son pápulas, nódulos y placas de aspecto céreo, lisas y brillantes. Son asintomáticas y se localizan en pliegues como párpados, región retroauricular, cuello, axilas, ombligo, región inguinal y anogenital (aspecto semejante a los condilomas)^{1,2}. En el rostro las placas pueden dar el aspecto de facies leonina⁴.

La macroglosia se presenta en un 20 -30%^{2,7} de los pacientes. La lengua está aumentada de tamaño por el depósito difuso de amiloide. La superficie puede estar cubierta por pápulas o nódulos o ser lisa y se producen indentaciones en los bordes laterales⁵.

Otras lesiones cutáneas menos frecuentes: distrofias de uñas, presentes en la paciente, onicosis y pitting, infiltración esclerodermiforme, alopecia, lesiones ampollares, alteraciones pigmentarias, tumefacción submandibular, Shoulder pad sign (depósito amiloide alrededor de los hombros), ninguna es característica de amiloidosis^{1,2,4}.

La afectación renal es frecuente. Entre un 30-50%¹ de los pacientes presentan desde proteinuria asintomática hasta síndrome nefrótico, que puede evolucionar a insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial⁸. La insuficiencia cardíaca congestiva se presenta en un 25-40%¹. Se asocia a arritmias, infarto, angina e hipotensión ortostática por infiltración cardíaca^{2,8}. El síndrome del túnel carpiano se observa en un 25% de los pacientes^{1,2}. Pueden presentar neuropatía periférica principalmente con afectación sensorial y simétrica (8-10%)^{1,2} y neuropatía autonómica con hipotensión ortostática (15%)^{1,7}. Además, hay infiltración de diferentes órganos con hepatomegalia (50%)² generalmente sin afectación enzimática, esplenomegalia (10%)² y del tracto gastrointestinal (disfagia, alteraciones de la motilidad gastrointestinal, malabsorción). En nuestro caso la paciente presentó disfagia y disfonía. Se confirmó por histopatología la presencia de amiloide en los cuerpos aritenoides (rojo congo +).

El **diagnóstico** se realiza con la sospecha clínica y la confirmación histológica del depósito amiloideo. La tinción con rojo congo es la más específica. Produce una coloración rojo ladrillo que se vuelve verde-manzana al microscopio de luz polarizada. El amiloide se dispone en la pared

de los vasos sanguíneos de dermis e hipodermis, a lo largo de las glándulas sudoríparas, y alrededor de los adipocitos^{1,2,4}. Otras tinciones son tioflavina - T, cristal violeta, ácido peryódico de schiff, etc²⁻⁴. Si el resultado es positivo, se pueden realizar técnicas de inmunohistoquímica para determinar el tipo de proteína fibrilar involucrada⁶.

En ausencia de lesiones cutáneas, se puede realizar la punción aspiración con aguja fina (PAAF) de grasa abdominal, con una sensibilidad de hasta el 95% para el diagnóstico de amiloidosis sistémica⁴.

El pronóstico de la amiloidosis sistémica asociada a mieloma múltiple depende de la extensión y de los órganos afectados por el amiloide. La presencia de compromiso cardíaco, con insuficiencia cardíaca, se asocia a peor pronóstico². La tasa de supervivencia a 5 años es de un 10% y a 10 años menor al 5 %⁶.

En cuanto al **tratamiento**, está dirigido a eliminar el clon de células productoras de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, y así disminuir el depósito amiloide^{2,9}. Entre los citostáticos utilizados se encuentran: melfalán, talidomida, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y el bortezomib, entre otros¹⁰. Se utilizan en diferentes combinaciones y asociados a un corticoide sistémico^{2,10}. En pacientes menores de 70 años se puede realizar quimioterapia intensiva y posterior trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, como el caso que presentamos^{2,10}.

► BIBLIOGRAFÍA

1. Calero-Hidalgo, G.; Vera-Gordillo, M.E.: Amiloidosis de compromiso cutáneo. **Dermatol Peru** 2012; 22: 151-157.
2. Álvarez-Ruiz, S.B.; García-Río, I.; Daudén, E.: Amiloidosis sistémicas. **Actas Dermosifiliogr** 2005; 96: 69-82.
3. Obici, L.; Perfetti, V.; Palladini, G.; Moratti, R.; Merlini, G.: Clinical aspects of systemic amyloid diseases. **Biochim Biophys Acta** 2005; 1753: 11-22.
4. Touart, D.M.; Sau, P.: Cutaneous deposition diseases. Part I. **J Am Acad Dermatol** 1998; 39: 149-171.
5. Vega Gutiérrez, J.; Martínez Fernández, M.; Sánchez Sambucety, P.; Sales Valiente, J.S.; Rodríguez Prieto, M.A.: Manifestaciones cutáneas de la amiloidosis sistémica asociada a mieloma. **Med Cutan Iber Lat Am** 2004; 32: 211-214.
6. Lachmann, H.J.; Hawkins, P.N.: Amyloidosis and the skin. En: Wolff, K.; Goldsmith, L.; Katz, S.; Gilchrist, B.; Paller, A.; Leffell, D.: Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7ª Edición; Editorial Médica Panamericana; 2009; págs.:1257-1265.
7. Steciuk, A.; Domp Martin, A.; Troussard, X.; Verneuil, L.; Macro, M.; Comoz, F.; Leroy, D.: Cutaneous amyloidosis and possible association with systemic amyloidosis. **Int J Dermatol** 2012; 41: 127-132.
8. Patel, L.M.; Lambert, P.J.; Gagna, C.E.; Maghari, A.; Lambert, W.C.: Cutaneous signs of systemic disease. **Clin Dermatol** 2011; 29: 511-522.
9. Rigo B.; Wright, D.; Dei Cas, I.; Lacassagne, J.; Pietropaolo, N.; Cohen Sabban, E.; Molina, M.; Cabo, H.: Púrpura localizada: manifestación cutánea de amiloidosis sistémica primaria. **Arch Argent Dermatol** 2005; 55:189-194.
10. Neoplasias de células plasmáticas (incluso mieloma múltiple): Tratamiento (PDQ®). <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/mieloma/HealthProfessional/page9>.