

## REPORTE DE CASO

# Manifestaciones cutáneas de amiloidosis sistémica en tres pacientes

## Cutaneous manifestations in three patients with systemic amyloidosis / Manifestações cutâneas de amiloidosis sistémica em três pacientes

Natalia Mendoza Plata<sup>1</sup>, Ana Cristina Ruiz<sup>2</sup>, Luis Fernando Pinto<sup>3</sup>, Luz Adriana Vásquez Ochoa<sup>4</sup>, María Isabel Arredondo Ossa<sup>4</sup>

Fecha de recibido:  
9 de abril de 2013  
Fecha de aprobación:  
23 de noviembre de 2013

### RESUMEN

La Amiloidosis Sistémica (AS) es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el depósito de proteínas fibrilares en los tejidos. Se presentan tres casos con compromiso cutáneo. Se revisan las amiloidosis sistémicas y se enfatiza en las características clínicas, especialmente las manifestaciones cutáneas, que son muy floridas en los pacientes reportados y consideradas clave para el diagnóstico temprano y el impacto en el pronóstico de esta patología.

**Palabras clave:** amiloidosis; púrpura; macroglosia.

### ABSTRACT

Systemic amyloidosis is a group of heterogeneous diseases caused by tissue deposition of misfolded proteins. We report 3 cases of patients with systemic amyloidosis. Diagnosis in all cases was confirmed by biopsy. Here, we also briefly review the pathogenesis, diagnosis, treatment, and clinical manifestations, with a particular focus on cutaneous manifestations. Since such lesions appear early in the disease, we consider that accurately identifying them can have an impact on the prognosis of this affection.

**Key words:** amyloidosis; purpura; macroglossia.

### RESUMO

A Amiloidosis Sistémica (AS) é um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pelo depósito de proteínas fibrilares nos tecidos. Apresentam-se três casos com compromisso cutâneo. Revisam-se as amiloidose sistémicas e se enfatiza nas características clínicas, especialmente as manifestações cutâneas, que são muito floridas nos pacientes reportados e consideradas chave para o diagnóstico precoce e o impacto no prognóstico desta patologia.

**Palavras chave:** amiloidose; púrpura; macroglossia.

## DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Mujer de 45 años, con disfagia y disfonía progresiva de seis meses de evolución, con antecedente de artritis en tratamiento

con prednisolona. En el examen físico se evidencia palidez mucocutánea; pápulas normocrómicas y violáceas en párpados superiores (Figura 1A). Sialorrea asociada con macroglosia (Figura 1B). Infiltración de la lengua; múltiples pápulas en periné y área inguinal que forman una placa en área sacra (Figuras 1C y D). En área perioral

1. Residente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia
2. Dermatopatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia
3. Reumatólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia
4. Dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

**Dirección de correspondencia:** Natalia Mendoza Plata. Dirección de correo electrónico: nataliamendozap@gmail.com

pápulas más pequeñas confluyentes; en muslos, máculas violáceas; además, se encuentran hombros ensanchados y deformidad en las manos por anquilosis y edema grado III de miembros inferiores.

Con estos hallazgos, se sospecha una AS; se toman biopsias de piel de muslo y labio y muestran depósito difuso de material amiloide eosinófilo hialino perivascular y en la dermis papilar y reticular; la tinción de rojo congo mostró positividad con la luz polarizada y la tinción de cadenas livianas kappa y lambda, fue positiva para kappa. Se confirma una AS asociada con mieloma múltiple, cardiopatía infiltrativa y nefropatía. Se inicia manejo por hematología con bortezomib y dexametasona.

## Caso 2

Mujer de 71 años, con macroglosia progresiva (Figura 1E). Equimosis en párpados, flanco izquierdo, genitales e ingles y ampollas grandes, tensas, infiltradas, no esfaceladas en pubis y pliegues inguinocrurales (Figura 1F). La biopsia de lengua reporta depósito de material eosinófilo que penetra las paredes de los vasos sanguíneos; las tinciones de cristal violeta y rojo congo fueron positivas para material amiloide. Se comprobó MM asociado. Se realizó tratamiento quimioterapéutico y manejo quirúrgico de la macroglosia.

## Caso 3

Hombre de 68 años, con cuadro clínico de seis meses de evolución de fatiga y artritis en manos diagnosticada como artritis reumatoide. El examen físico presenta macroglosia, pápulas violáceas en área periocular: púrpura periorbitaria (Figura 1G). Equimosis en cara, labio inferior, cuello y tronco (Figura 1H). Pápulas en cara lateral de dedos y aumento de tejidos blandos en las muñecas, sin sinovitis ni tenosinovitis (Figura 1I).

Las ayudas diagnósticas muestran insuficiencia renal con proteinuria en rango nefrótico, hepatomegalia difusa y miocardiopatía dilatada. La biopsia de piel confirmó el diagnóstico de AS. La electroforesis de proteínas no demostró pico monoclonal. Recibió tratamiento con melfalan, prednisolona y trasplante de médula ósea, sin mejoría, posteriormente fallece.

## DISCUSIÓN

El término amiloidosis (del latín *amylum* que significa almidón) fue acuñado por Rudolf Virchow en 1854, y se constituyen en un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el depósito de proteínas fibrilares conocidas como amiloide en diferentes órganos. El amiloide

es un precipitado extracelular de origen proteico que se torna café con la exposición al yodo; se forma de uno de los 24 tipos de proteínas nativas precursoras identificadas hasta ahora, que son estimuladas al crecimiento por inflamación crónica, diálisis, malignidad, enfermedades neurodegenerativas o mutaciones y, posteriormente, se convierten en una estructura secundaria predominantemente de hoja plegada beta, antiparalela con tendencia a depositarse en los tejidos en forma de fibrillas. Si se localiza sólo en la dermis se denomina forma cutánea o si se extiende a los anexos y vasos sanguíneos se presenta la amiloidosis sistémica<sup>1</sup>.

## Clasificación

Las amiloidosis se han clasificado de diferentes maneras. A continuación se revisan las principales y se hace énfasis en las formas sistémicas<sup>2</sup>.

Según el compromiso se dividen en:

- **Localizadas o sistémicas:**

- **Primaria o asociada con discrasia de células plasmáticas o de cadenas ligeras (AL).** Con ausencia de proliferación significativa de las células plasmáticas con rara transformación a Mieloma Múltiple (MM); y asociada a MM.

- **Adquiridas o reactivas y hereditarias:**

- **Secundaria adquirida o reactiva (AA).** Este tipo de amiloidosis se debe, principalmente, a condiciones inflamatorias persistentes que generan un aumento continuo de proteínas precursoras de la amiloide. Puede presentarse como consecuencia de enfermedades inflamatorias crónicas o agudas recurrentes como infecciones, neoplasias, enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide o diálisis.

- **Hereditaria.** Es una condición autosómica dominante producida por proteínas precursoras de amiloide derivadas de mutaciones en los genes que codifican la transtiretina, apolipoproteína AI, apolipoproteína AII, lisozima, gelsolina y I fibrinógeno A de cadena alfa.

Según el subtipo de amiloide depositado:

Los síntomas iniciales de las amiloidosis sistémicas son inespecíficos e incluyen fatiga, debilidad, pérdida de peso, hipotensión ortostática. El compromiso mucocutáneo se presenta en aproximadamente el 21-40% de los casos de AL, es temprano y puede ser el primer signo de la enfermedad, lo que hace muy importante reconocer sus características rápidamente.

El compromiso de la lengua y mucocutáneo manifestado con macroglosia se describe hasta en el 32% de los pacientes en la literatura y en los tres pacientes reportados. Es la principal causa de macroglosia en los adultos, la lengua se palpa indurada, aumenta de tamaño y puede estar asociada con úlceras, fisuras, máculas hemorrágicas



**Figura 1.** A. Pápulas normocrómicas en párpados superiores. B. Lengua infiltrada con marcas de los dientes y pápulas pequeñas normocrómicas periorales. C. Pápulas café-grisáceas en vulva y área inguinal con máculas purpúricas. D. Múltiples pápulas café que forman una placa en área sacra. E. Macroglosia. F. Ampollas brillantes de superficie indurada y color violáceo en área inguinal. G. Pápulas violáceas en párpados superiores e inferiores. H. Máculas y pápulas violáceas en tronco. I. Proliferación de tejidos blandos de las muñecas y pápulas eritematosas brillantes en dedos.

y marcas de los dientes a los lados. Además, es causa de comorbilidades ya que origina disfagia<sup>3</sup>. Las lesiones de la piel con pápulas purpúricas patognómicas son menos comunes, pero se evidencian en dos de los tres pacientes reportados; las petequias y máculas equimóticas también están presentes en dos pacientes y afectan la piel y las mucosas, y se localizan fundamentalmente en párpados, cuello, axilas, ombligo, área genital, inguinal y submámaria, como se evidencia en los casos. Ello se debe al depósito perivascular del amiloide, que produce fragilidad de los vasos con la formación de lesiones espontáneas o luego de trauma mínimo como valsalva, tos o estornudos y se produce la clásica púrpura periorbitaria que también se conoce como ojos de mapache.

También se pueden presentar placas, pápulas y nódulos, de superficie lisa, cerosa y brillante, traslúcidos que simulan vesículas, de color ámbar, hemorrágicos o normocrómicos, no son pruriginosos y se producen por el infiltrado de amiloide en la dermis. Se localizan usualmente en párpados, labios, lengua, mucosa oral, cuello, axilas, ombligo, región retroauricular, inguinal y anogenital; en la región perianal las lesiones pueden simular condilomas<sup>4</sup>.

Las lesiones ampollas son raras y se evidenciaron en un paciente. Se presentan, principalmente, en pliegues axilares, área anal e inguinal y menos frecuentemente en cara, abdomen, piernas y mucosas, con contenido que puede ser hemorrágico; teóricamente la ampolla se forma por eliminación transepidérmica de los depósitos de amiloide y se produce disrupción de la membrana basal y de los queratinocitos. Por su localización en áreas de fricción, se considera que el trauma menor actúa como un factor desencadenante<sup>5</sup>.

Otras lesiones que se han descrito son placas infiltradas que simulan esclerodermia, úlceras cutáneas, alopecia difusa o en parches y cutis laxa. También se puede presentar anoniquia, distrofia ungular y estrías longitudinales<sup>6</sup>.

En general, se describe que el color de la piel es pálido, asociado o no con la presencia de anemia, aunque puede verse ictericia.

También se ha descrito la presencia de xerostomía por infiltración de las glándulas salivales. El compromiso cardíaco con disfunción diastólica y fracción de eyección normal e hipertrofia del ventrículo izquierdo; los riñones con síndrome nefrótico con tasa de filtración glomerular preservada; el sistema nervioso con neuropatía periférica; los ligamentos del carpo y nervios con síndrome del túnel del carpo, el tracto gastrointestinal, la hepatomegalia, el compromiso de músculo liso. Además, se han descrito, y en general puede afectar cualquier órgano, excepto el cerebro. La artropatía por amiloide es rara y sólo ocurre en el 2% de los pacientes<sup>7</sup>.

El diagnóstico requiere de una alta sospecha clínica que se confirma con la biopsia de piel lesional, de submucosa rectal o de grasa de tejido subcutáneo de la pared abdominal o del órgano más sintomático para evidenciar el depósito de amiloide. Las fibras se resaltan con las coloraciones de PAS, rojo congo, tioflavina y cristal violeta. Cuando se observa la coloración de rojo congo con luz polarizada, las fibrillas de amiloide muestran una birrefringencia verde manzana que se conoce como fenómeno de dicroísmo. La microscopía electrónica hace definitivo el diagnóstico y también se utiliza para la subclasificación.

La proteína monoclonal en la amiloidosis AL se puede determinar en suero u orina por inmunofijación y detección de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas séricas. La electroforesis de proteínas en sangre y orina, aunque es importante, puede ser insuficiente como método de tamizaje según algunos autores. Para tipificar la proteína amiloide el método de elección es la espectrometría de masa<sup>8</sup>.

Otros estudios para realizar en estos pacientes incluyen: aspirado de médula ósea, pruebas de coagulación, función hepática, función renal, hemoleucograma y electrolitos<sup>9-10</sup>.

El tratamiento de la AS busca disminuir la producción y el depósito de amiloide. Actualmente no existen moléculas dirigidas directamente contra las proteínas séricas precursoras de amiloide o contra la estructura terciaria. En el caso de la amiloidosis asociada con MM se incluye melfalan con o sin prednisona y trasplante autólogo de células madre; esto está asociado con el manejo de soporte de falla cardíaca, insuficiencia renal y demás patologías presente<sup>10</sup>.

También incluye antiinflamatorio y depende de la enfermedad de base, por ejemplo, la escisión quirúrgica de la masa tumoral en la enfermedad de Castleman, colchicina en pacientes con fiebre mediterránea familiar, terapia biológica (anti-TNF) en pacientes con artritis reumatoide<sup>10</sup>.

En los pacientes con AS hereditaria, en la que la proteína amiloidogénica es de origen o predominantemente hepática, el trasplante hepático puede ser una opción terapéutica.

## CONCLUSIÓN

La AS es una enfermedad rara, con una amplia variedad de manifestaciones clínicas. El pronóstico y tratamiento depende principalmente de la extensión de la enfermedad, por lo cual es fundamental conocer las manifestaciones clínicas para hacer un diagnóstico temprano y para ello es preciso conocer las manifestaciones

principales que incluyen las lesiones cutáneas, que, en muchos casos, son tempranas y patognomónicas como en los tres pacientes reportados.

En conclusión mostramos tres casos representativos de pacientes con AS, con manifestaciones cutáneas típicas por las cuales se realizó un diagnóstico temprano. ■

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No se reportan conflictos de interés.

## REFERENCIAS

1. Schreml S, Szeimies RM, Vogt T, Landthaler M, Schroeder J, Babilas P. Cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement. *Eur J Dermatol.* 2010; 20 (2): 152–60.
2. Alvarez-Ruiz SB, García-Río I, Daudén E. Amiloidosis sistémicas. *Actas Dermosifiliogr.* 2005; 96 (2): 69–82.
3. Lestre S, Gonçalves A, João A, Ferreira A, Apetato M. Purpura: primary systemic amyloidosis manifestation. *Acta Med Port.* 2009; 22(3):307–12.
4. Schreml S, Szeimies RM, Landthaler M, Babilas P. Cutaneous amyloidosis. *Hautarzt.* 2011; 62(1):55–61.
5. Wang XD, Shen H, Liu ZH. Diffuse haemorrhagic bullous amyloidosis with multiple myeloma. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33(1):94–6.
6. Lutz ME, Pittelkow MR. Progressive generalized alopecia due to systemic amyloidosis. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46(3):434–6.
7. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 10 (1): 11–22.
8. Oliveira EV, Pozetti AC, Pozetti EM, Antonio JR, Michalany NS. Primary systemic amyloidosis associated with multiple myeloma. *An Bras Dermatol.* 2012; 87(1):119–22.
9. Silverstein SR. Primary, systemic amyloidosis and the dermatologist: where classic skin lesions may provide the clue for early diagnosis. *Dermatol Online J.* 2005; 11(1):5.
10. Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2006; 6 (2):214–20.