

## Amiloidosis cutánea nodular primaria

### *Primary nodular cutaneous amyloidosis.*

José Alberto Ramos-Garibay,<sup>1</sup> Maribet González-González,<sup>1</sup> Miguel Ángel Cardona-Hernández,<sup>2</sup> Adriana Lorena Ramírez-Mares,<sup>3</sup> Areli Ruano-Jáuregui<sup>4</sup>

#### Resumen

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades que muestran depósitos extracelulares de amiloide y se clasifican en cutáneas o sistémicas. Entre las cutáneas, la amiloidosis cutánea nodular primaria es la menos frecuente. En términos clínicos puede haber lesiones de aspecto nodular o placas infiltradas de predominio en la cara, el tronco y las zonas acrales. Debido a que existen reportes de su evolución a una enfermedad sistémica, se requiere seguimiento a largo plazo. Se comunica el caso de una paciente con buena respuesta a tratamiento quirúrgico.

**PALABRAS CLAVE:** Amiloide; amiloidosis.

#### Abstract

*Amyloidoses are a group of diseases with extracellular amyloid deposits and are classified as cutaneous or systemic. Within the skin, primary nodular cutaneous amyloidosis is the least common. Clinically we find nodule-like lesions or plaques infiltrated, predominantly in face, trunk and acral areas. Because there are reports of its evolution to systemic disease, it requires a long-term surveillance. The case of a patient with good response to surgical treatment is presented.*

**KEYWORDS:** Amyloid; Amyloidosis.

<sup>1</sup> Dermatólogo y dermatopatólogo adscrito.

<sup>2</sup> Dermatólogo y cirujano dermatológico.

<sup>3</sup> Médico residente de Dermatología.

<sup>4</sup> Dermatólogo y residente de Dermatopatología. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

**Recibido:** septiembre 2017

**Aceptado:** enero 2018

#### Correspondencia

José Alberto Ramos Garibay  
ramosgari4400@yahoo.com

#### Este artículo debe citarse como

Ramos-Garibay JA, González-González M, Cardona-Hernández MA, Ramírez-Mares AL, Ruano-Jáuregui A. Amiloidosis cutánea nodular primaria. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):318-322.

## ANTECEDENTES

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades poco frecuentes, que comparten la característica común del depósito extracelular de amiloide (A), pudiendo provocar una enfermedad cutánea localizada o sistémica que afecta los riñones, el corazón, el hígado o los pulmones.<sup>1-5</sup>

Las amiloidosis primarias se dividen en puramente cutáneas y sistémicas con afectación cutánea.<sup>2,6,7</sup> En la puramente cutánea se han descrito tres tipos: el liquen amiloide, amiloidosis macular y amiloidosis nodular. El liquen amiloide y la amiloidosis macular son los más frecuentes y se relacionan con depósitos de amiloide en la dermis papilar, a diferencia de la nodular, donde llegan hasta el tejido celular subcutáneo.<sup>6,7</sup> La forma sistémica puede manifestarse en 10 a 20% de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.<sup>1,4</sup>

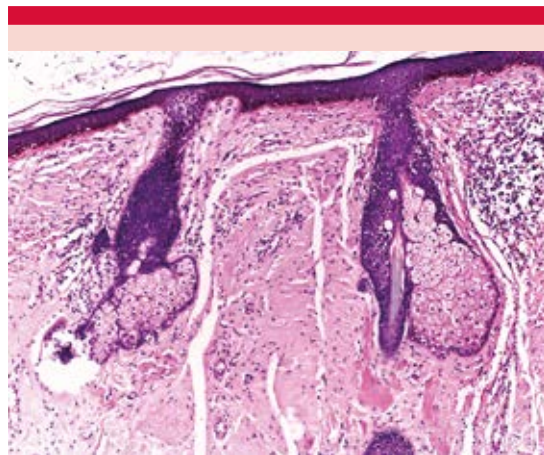
## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 56 años de edad que acudió al Centro Dermatológico Pascua por padecer una dermatosis localizada en la cabeza, que afectaba la cara y de ésta ambas mejillas, constituida por cinco lesiones de aspecto nodular, de 1.5 cm de diámetro, eritemato-violáceas, de superficie lisa, bordes bien definidos, algunas confluentes, de consistencia firme, con evolución de cinco años y asintomáticas (**Figura 1**). Padecía hipertensión arterial controlada con captopril.

Se realizó biopsia de una de las lesiones, que reportó epidermis atrófica y en el espesor de la dermis grandes depósitos de material amorfo eosinófilo, que correspondía a amiloide (**Figura 2**), y que se hacían más evidentes con la tinción cristal violeta (**Figura 3**). Con los hallazgos histopatológicos se estableció el diagnóstico de amiloidosis nodular.

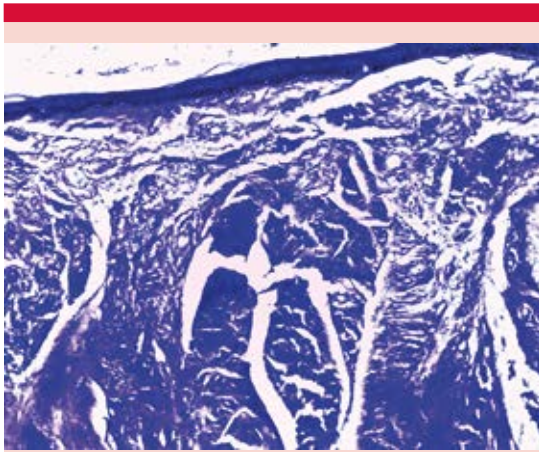


**Figura 1.** Aspecto clínico de la dermatosis.



**Figura 2.** Epidermis atrófica. En todo el espesor de la dermis hay extensos depósitos de material amorfo eosinófilo (H-E 4x).

Ante el diagnóstico establecido se solicitaron estudios de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, hemoglobina glucosilada y examen general de



**Figura 3.** Material amorfo eosinófilo positivo para tinción de amiloide (cristal violeta H-E 10x).

orina, que se reportaron en parámetros normales. La radiografía de tórax, el electrocardiograma, la electroforesis de proteínas, cadenas ligeras kappa y lambda sin alteraciones. Beta-2 microglobulina con valor limítrofe alto.

Con diagnóstico definitivo de amiloidosis cutánea nodular primaria y al descartar el daño sistémico, se programó resección en bloques; en tres ocasiones, realizando dos cierres directos y un colgajo de avance en la mejilla derecha, logrando conservar la funcionalidad y el aspecto estético de la paciente (**Figura 4**).

## DISCUSIÓN

De las amiloidosis cutáneas, la forma nodular primaria es la menos frecuente, con menos de 100 casos reportados en la bibliografía.<sup>8,9</sup> Afecta a uno y otro sexo, aunque en algunas publicaciones predominó en mujeres con relación 2:1. El intervalo de edad afectado es de 20 a 80 años, con media de 55 años.<sup>3,10</sup>

El amiloide es un material amorfo que tiene su origen en distintas proteínas.<sup>1</sup> Lo anterior hace posible clasificarlo en diferentes tipos: el AL



**Figura 4.** A. Diseño quirúrgico (segundo tiempo). B. Cicatrices eutróficas residuales.

(amiloides de cadenas ligeras de inmunoglobulinas) que se encuentra en amiloidosis primaria nodular o en la concomitante con mieloma múltiple, AK (amiloides asociados con queratina) y AA (amiloides asociados con proteínas séricas).<sup>1,6,11</sup> La proteína P sérica es un componente normal que se une al amiloide, por tanto, es constante en todos los tipos y puede ser de ayuda para la detección de amiloide *in vivo* y descartar daño sistémico temprano.<sup>6,7</sup> El amiloide en la amiloidosis cutánea nodular primaria se deriva de las cadenas ligeras kappa y lambda, producidas por secreción de células plasmáticas clonales cutáneas (plasmocitoma cutáneo).<sup>1,6,7</sup>

En términos clínicos, tiene predominio en zonas acrales, más las inferiores, seguidas de la cara y el tronco;<sup>2,4,6,11,12</sup> hay algunos casos diseminados.<sup>5,7</sup> Se manifiesta como lesiones de aspecto nodular o placas infiltradas, bien delimitadas, de coloración marrón, amarillenta o eritematosa con superficie brillante; en ocasiones atróficas, anetodérmicas<sup>2,4-6</sup> o ampollas.<sup>8,9</sup>

Se ha relacionado con diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Sjögren,<sup>13-15</sup> psoriasis<sup>16</sup> y enfermedad hepática.<sup>7</sup> Otros autores encontraron relación con los sitios de aplicación de insulina,

llamada amiloidogénica.<sup>17</sup> Hay reportes de la progresión a una forma sistémica; sin embargo, debido a que es una enfermedad poco frecuente, no hay un porcentaje bien definido (entre 10 y 50%).<sup>2,3,6,11,18,19</sup> Por lo anterior y a pesar de que generalmente la enfermedad tiene un curso benigno, es necesario el seguimiento a largo plazo, especialmente los casos concomitantes con paraproteinemia.<sup>2,11</sup> En contraparte, la amiloidosis sistémica primaria muestra daño cutáneo incluso en 50%.<sup>6</sup>

Brownstein y Helwig en 1970 publicaron 39 casos de amiloidosis cutánea primaria localizada, 10 correspondieron a amiloidosis cutánea nodular primaria y 5 de ellos (50%) evolucionaron a la forma sistémica.<sup>19</sup>

En estudios más recientes realizados por Woolons y Black<sup>2</sup> de 15 pacientes con diagnóstico de amiloidosis cutánea nodular primaria localizada, sólo un paciente (7%) sufrió amiloidosis sistémica. Moon y su grupo encontraron resultados similares.<sup>7</sup>

La histopatología muestra epidermis atrófica. En la dermis papilar, reticular y el tejido celular subcutáneo se observan grandes depósitos de amiloide,<sup>20-22</sup> que también se localizan en las paredes vasculares, nervios y anexos. Con frecuencia hay infiltrado linfoplasmocitario perivascular, alrededor y dentro de los depósitos de amiloide.<sup>21,22</sup> Algunas veces pueden encontrarse cuerpos de Russell, células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño y calcificación.<sup>20-22</sup> Los depósitos en la amiloidosis cutánea nodular primaria son indistinguibles de los de la forma primaria sistémica.<sup>2</sup> Cuando se usa rojo Congo adquiere un color rojo ladrillo y con esta tinción bajo luz polarizada se observa birrefringencia verde manzana. Con cristal violeta se evidencia metacromasia. Es PAS positivo. La tinción con tioflavina T se examina con microscopía de fluorescencia.<sup>20-22</sup>

Aunque no hay consenso de los exámenes a solicitar para descartar daño sistémico, se ha realizado inmunohistoquímica para los depósitos dérmicos de amiloide,<sup>2</sup> electroforesis de proteínas en suero y orina, incluyendo las de cadena ligera (kappa/lambda) y biopsia de médula ósea. Los estudios complementarios incluyen: electrocardiograma, biometría hemática, glucosa, electrólitos, pruebas de función hepática y renal, beta-2 microglobulina, velocidad de sedimentación globular, radiografía de tórax, serie ósea, ultrasonido abdominal y biopsia rectal.<sup>1</sup> Los estudios de reordenamiento genético han revelado clonalidad de células plasmáticas en la piel, capaces de producir localmente amiloide, sin clonalidad en la médula ósea; por ello algunos autores sugieren que esta variedad debe considerarse plasmocitoma extramedular.<sup>2,5</sup> Otros autores recomiendan la gammagrafía para amiloide sérico P, con aceptable sensibilidad y especificidad, pudiendo detectar afección multiorgánica; sin embargo, su utilidad diagnóstica sigue siendo evaluada.<sup>2,5,10</sup>

El tratamiento de la amiloidosis cutánea nodular primaria es difícil porque no hay uno efectivo y las recurrencias son altas.<sup>2</sup> Se han propuesto varios, como la extirpación quirúrgica, crioterapia, rasurado, electrocirugía, curetaje, esteroides intralesionales<sup>2,3</sup> u oclusivos, dermoabrasión,<sup>23</sup> láser pulsado color<sup>24</sup> y recientemente láser CO<sub>2</sub>.<sup>25</sup>

## COMENTARIO

La amiloidosis cutánea nodular primaria es poco común y sólo puede distinguirse de la forma sistémica o la asociada con mieloma múltiple después de la exploración física cuidadosa y estudios de extensión que descarten depósitos extracutáneos de amiloide.

Los diferentes estudios mencionados previamente muestran variabilidad en cuanto a la transformación de una amiloidosis cutánea no-

dular primaria en formas sistémicas; no obstante, la mayor parte reporta bajos porcentajes. Sin menospreciar estos resultados, al evaluar a un paciente con amiloidosis nodular cutánea, debemos descartar daño sistémico, ya sea porque al momento del diagnóstico tenga una enfermedad sistémica primaria que afecte secundariamente a la piel o porque la enfermedad cutánea primaria evolucione a una forma sistémica. Además, debemos recordar que la forma sistémica puede ser concomitante con mieloma múltiple. En caso de lesiones puramente cutáneas, es imprescindible el seguimiento a largo plazo. Como no hay guías de los estudios de extensión a realizar en estos pacientes, se requiere una buena correlación clínico-patológica, apoyándonos con exámenes complementarios.

La paciente del caso comunicado está asintomática y sin recidiva de las lesiones y continuará con vigilancia estrecha.

## REFERENCIAS

1. Music E, Piette W. Cutaneous amyloidosis: Similar, but different. *Am J Med* 2010;5:423-425.
2. Woollons A, Black M. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a long-term follow-up study. *Br J Dermatol* 2001;145:105-109.
3. Kalajian A, Waldman M, Knable A. Nodular primary localized cutaneous amyloidosis after trauma: A case report and discussion of the rate of progression to systemic amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:S26-29.
4. Steciuk A, Domp Martin A, Troussard X, Verneuil L, Macro M, Comoz F, et al. Cutaneous amyloidosis and possible association with systemic amyloidosis. *Int J Dermatol* 2002;41:127-132.
5. Feito-Rodríguez M, García-Macarrón J, Pagán-Muñoz B, Mariño-Enríquez A, Vidaurrázaga-Díaz C, Díaz-Díaz RM, et al. Amiloidosis cutánea primaria localizada nodular con patrón diseminado. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:648-652.
6. Merika EE, Darling MI, Craig P, Paul M, Francis N, Lachmann H, et al. Primary cutaneous amyloidosis of the glans penis. Two case reports and review of the literature. *Br J Dermatol* 2014;170:730-734.
7. Moon A, Calamia K, Walsh J. Nodular amyloidosis. *Arch Dermatol* 2003;139:1157-1159.
8. La Chance A, Phelps A, Finch J, Lu J, Elaba Z, Rezuze W, et al. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a bullous variant. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:344-347.
9. Sanusi T, Li Y, Qian Y, Huang C. Primary localized cutaneous nodular amyloidosis with bullous lesions. *Indian J Dermatol Venereol* 2015;8:400-402.
10. Criado PR, Silva CS, Vasconcellos C, Valente NYS, Mailot JB. Extensive nodular cutaneous amyloidosis: an unusual presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:481-483.
11. Villar M, Burgués M, Rodríguez-Peralto JL, Rivera R, Vanaclocha F. Localized primary cutaneous nodular amyloidosis in a patient with paraproteinemia. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:161-162.
12. Northcutt AD, Vanover MJ. Nodular cutaneous amyloidosis involving the vulva. *Arch Dermatol* 1985;121:518-521.
13. Wey SJ, Chen YM, Lai PJ, Chen SY. Primary Sjogren syndrome manifested as localized cutaneous nodular amyloidosis. *J Clin Rheumatol* 2011;17:368-370.
14. Meijer JM, Schonland SO, Palladini G, Merlini G, et al. Sjogren's syndrome and localized nodular cutaneous amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1992-1999.
15. Srivastava M. Primary cutaneous nodular amyloidosis in a patient with Sjogren's syndrome. *J Drugs Dermatol* 2006;5:279-280.
16. Ung CY, Carr J, Ardern-Jones MR. Primary cutaneous nodular amyloidosis associated with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:608-611.
17. Bernáñez C, Schärer L, Molina-Ruiz AM, Requena L. Nodular amyloidosis at the insulin injections. *J Cutan Pathol* 2015;42:496-502.
18. Kakani RS, Goldstein AE. Nodular amyloidosis: case report and literature review. *J Cutan Med Surg* 2001;5:101-104.
19. Brownstein MH, Helwig EB. The cutaneous amyloidoses, I: localized forms. *Arch Dermatol* 1970;102:8-19.
20. Weedon D. *Weedon's skin pathology*. Churchill Livingstone/Elsevier. Edinburgh, Escocia, 2010.
21. Calonje E, Brenn T, Lazar A, Mc Kee PH. *McKee's pathology of the skin: with clinical correlations*. Elsevier Saunders. Philadelphia, EUA, 2012.
22. Elder DE, Elenitsas R, Johnson B, Loffreda M, Miller J, Miller OF. *Lever's histopathology of the skin*. Lippincott Williams and Wilkins. Buenos Aires, Argentina, 2007.
23. Lien MH, Railan D, Nelson BR. The efficacy of dermabrasion in the treatment of nodular amyloidosis. *Acad Dermatol* 1997;36:315-316.
24. Alster TS, Manaloto RMP. Nodular amyloidosis treated with a pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 1999;25:133-135.
25. Esmat SM, Fawzi MM, Gawdat HI, Ali HS, Sayed SS. Efficacy of different modes of fractional CO<sub>2</sub> laser in the treatment of primary cutaneous amyloidosis: A randomized clinical trial. *Lasers Surg Med* 2015;47:388-395.