

Amiloidosis cutánea nodular. Importancia de su estudio y diagnóstico diferencial

Cutaneous nodular amyloidosis. The relevance of its study and differential diagnosis

Mercedes L. Hassan,¹ Alina G. Maluf Cartes,² Rosmery Zambrano,² Cristina Corbella³ y Roberto Schroh⁴

RESUMEN

Se presentó una mujer de 31 años que padece amiloidosis cutánea nodular localizada en la cara desde 10 años antes de la consulta. Se observaron placas prominentes amarillentas con telangiectasias y Petequias ocasionales. No se halló evidencia de enfermedad sistémica. Se revisaron los diagnósticos diferenciales, algoritmo de estudio, incluyendo métodos de histoquímica y microscopía electrónica, y se recaló la necesidad del seguimiento posterior por el desarrollo de posibles asociaciones (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(4): 319-322).

Palabras clave:

amiloidosis nodular,
amiloidosis cutánea.

ABSTRACT

A 31-year old woman suffering from a cutaneous nodular amyloidosis, localized in the face from 10 years before was presented. Yellowish prominent plaques with telangiectasia and occasional petechia were appreciated. No evidence of systemic involvement was found. Differential diagnosis, studies including histochemical and electron microscopy were described, pointing out the relevance of the follow-up with regarding development of associations (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(4): 319-322).

Keywords:

nodular amyloidosis,
cutaneous amyloidosis.

Fecha de recepción: 18/03/2011 | Fecha de aprobación: 18/04/2011

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 32 años, argentina, ama de casa, con antecedentes de rosácea desde hace 11 años, anemia ferropénica, galactorrea y bocio multinodular eutiroideo. Había sido medicada anteriormente con cabergolina durante 2 meses.

Motivo de consulta: comenzó hace 10 años con máculas y placas en mejillas, sobre las que asentaban pequeñas pápulas confluentes color ámbar levemente pruriginosas, que fueron aumentando de tamaño. Fue tratada con corticoides tópicos sin respuesta.

Examen físico: presentaba en rostro: placas de color castaño, de tamaño que oscilaba entre 1 y 3,5 cm de diámetro mayor, de bordes definidos e irregulares, de aspecto pseudoanetodérmico, sobre las cuales se observaban pápulas puntiformes amarillentas, algunas con telangiectasias en su superficie y en otra consulta zona eritemato-purpúrica (foto 1). Mucosa yugal: sin alteraciones, lengua de tamaño y consistencia normal.

Exámenes complementarios: laboratorio: VSG, proteinuria 24 hs, y proteinograma electroforético: s/p. EGC y Rx. de tórax s/p, serologías para hepatitis B y C: negativas, colagenograma: FAN 1/640 patrón moteado fino, FR, C3, C4, Anti Ro, Anti La, Sm, RNP y Anti DNA: negativos. PCR: normal.

¹ Profesor titular y jefe de División

² Médica concurrente

³ Médica de planta

⁴ Doc. Aut. de Patología de la UBA

División Dermatología, Hospital J. M. Ramos Mejía, cátedra de Dermatología de la UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Mercedes L. Hassan, Arcos 2273 1º B, CP 1428, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. mercedeshassan@yahoo.com.ar



Foto 1. Se aprecian placas con pápulas amarillentas y telangiectasias.

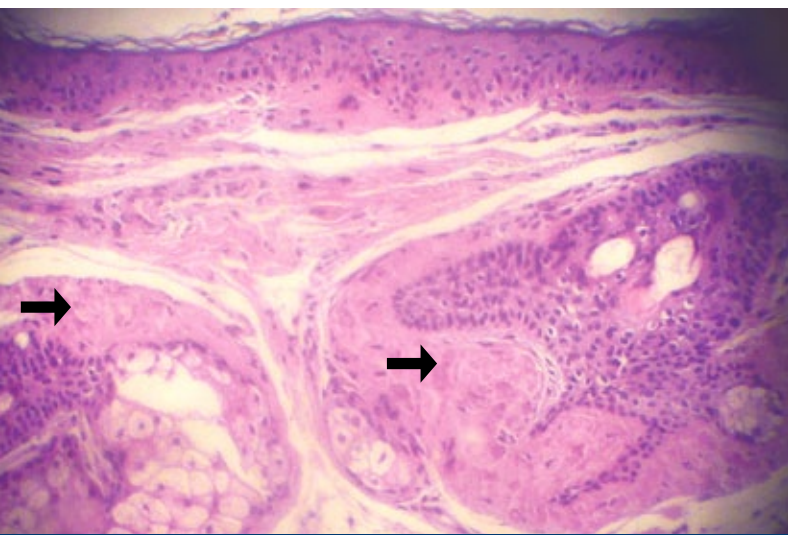


Foto 2a. HE 150x: las flechas señalan depósitos en dermis papilar homogéneos, eosinofílicos perivascuales y perianaxiales.

Perfil tiroideo: TSH 538,2 UI/l.

Ecografía de tiroides: quiste en 1/3 medio de lóbulo izquierdo, quiste coloideo en 1/3 inferior del mismo lóbulo. Ecografía abdominal: normal. Examen oftalmológico: BUT: menor a 5 seg. (bilateral), test de Rosa de Bengala y test de Schirmer: normales.

Histopatología: piel: M. óptica: (HE) depósitos de amiloide alrededor de estructuras foliculosebáceas y en paredes vasculares, vinculable a amiloidosis nodular (foto 2a y b). Test de rojo Congo positivo. Examen con luz polarizada: birrefringencia verde manzana. Inmunohistoquímica: técnica de Inmunoperoxidasa: restricción para cadenas livianas, tipo lambda positivas (fotos 3a y b). Microscopía electrónica

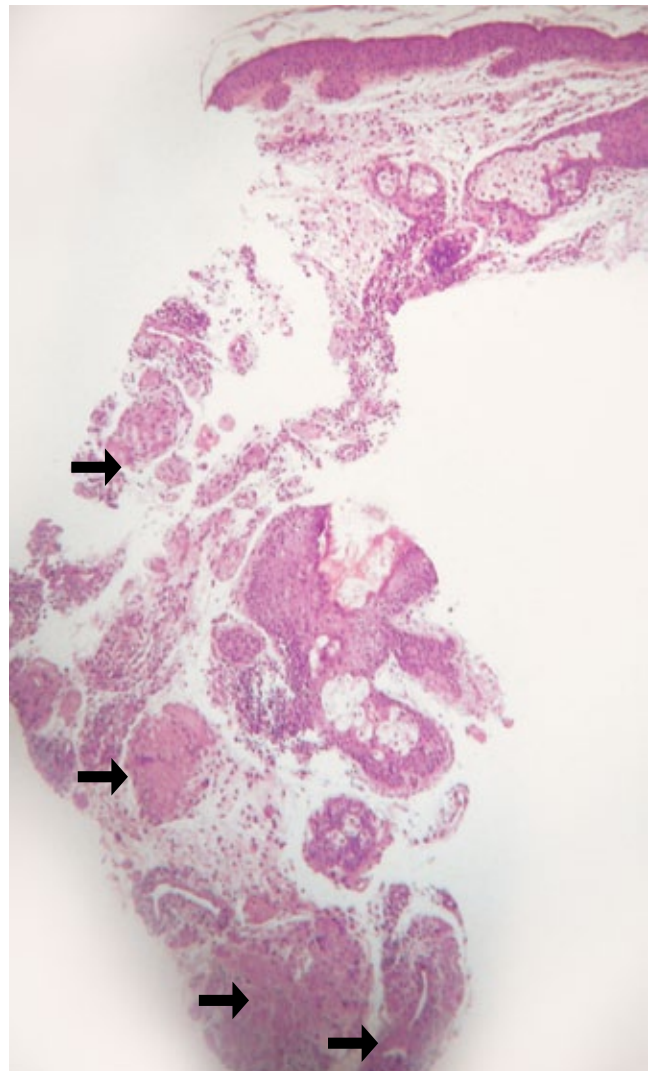


Foto 2b. HE 40x: depósitos en dermis profunda e hipodermis.

ca: fibras de 7 nm de diámetro, no ramificadas de disposición irregular en la dermis (fotos 4a y b).

Grasa abdominal: fragmento de tejido fibroadiposo de caracteres típicos, con vasocongestión con técnica de rojo Congo, no se observa birrefringencia al examen con luz polarizada.

Tratamiento: se efectuó tratamiento local previo con sulfacetamida sódica. Se finalizó protocolo en sesiones cada 20 días con IPL de 560 nm; con pulso doble y 31 joules/cm² asociado a láser Neodimio YAG a 100 joules/cm², en pulso triple de 7 milisegundos con mejoría parcial del tamaño, congestión y prominencia de las lesiones.

Comentario

Amiloidosis es el término utilizado para describir un conjunto de trastornos que tienen en común el depósito de una sustancia amorfa, eosinofílica y hialina denominada amiloide, en los espacios extracelulares de diversos órganos y tejidos, que causan alteraciones funcionales y estructurales según la localización e intensidad del depósito.¹⁻³

Desde el punto de vista clinicodermatológico se la puede clasificar en:^{4,6} amiloidosis sistémica (AS) primaria o secundaria; amiloidosis localizada o cutánea primaria (ACP), que comprende la amiloidosis macular, papular o líquen amiloide, amiloidosis nodular que nos ocupa, y bifásica o secundaria.

ACP: es aquella que afecta la piel sin compromiso sistémico. Hay tres tipos reconocidos. Las formas más comunes son la liquenoide y la macular; los depósitos de amiloide están en la dermis papilar y parecen derivar de los queratinocitos adyacentes. También puede presentarse, como en el caso de esta paciente, un subtipo raro llamado amiloidosis cutánea nodular o tumefacta (ACN), entre cuyas características se encuentran depósitos de amiloide en dermis e hipodermis, y proliferaciones focales de células plasmáticas, que secretan estas inmunoglobulinas de cadenas livianas, precursoras de las proteínas amiloide L tipo fibrilar, y forman fibras insolubles con plegamiento beta en hojas antiparalelas. Esta sustancia amiloide es indistinguible de las encontradas en piel y tejidos como complicación de la AS primaria del mieloma, donde también se halla un desorden de células plasmáticas, pero a nivel sistémico.^{1,4}

La localización por orden decreciente de frecuencia de las lesiones únicas o múltiples es: miembros inferiores, cabeza, tronco y miembros superiores, comunicándose también casos esporádicos en lengua y genitales.⁷⁻⁸

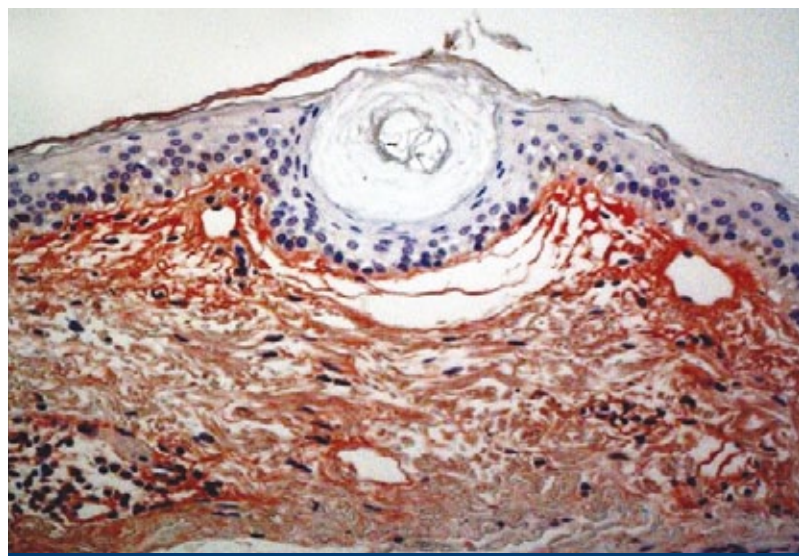
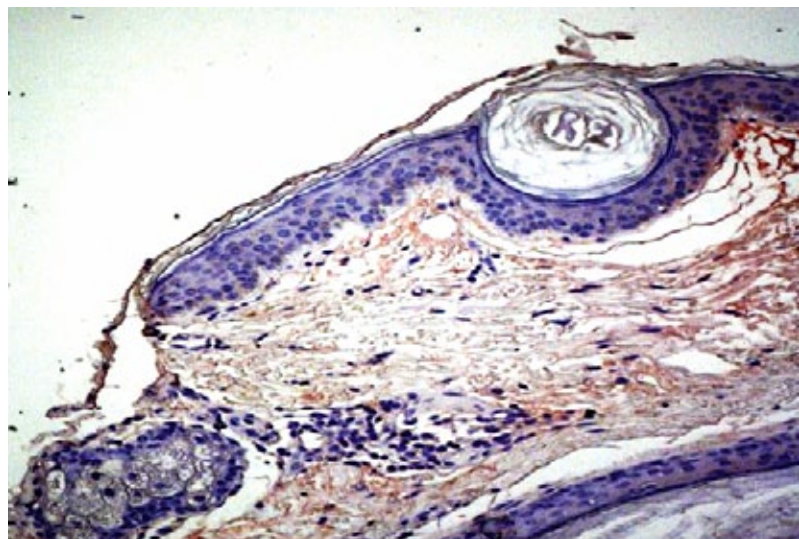
En esta forma clínica se evidencian lesiones en placas o nódulos firmes, del color de la piel, eritematosas, céreas o marrón amarillento, generalmente asintomáticas, que varían entre unos pocos milímetros a varios centímetros.

Pueden presentar telangiectasias en su superficie, ser purpúricas, petequiales o equimóticas. Este aspecto se adquiere espontáneamente, por maniobra de Valsalva o por traumatismo leve, y se debe a la invasión de sustancia amiloide en las paredes vasculares que ocasionan su debilitamiento (como también ocurre en la amiloidosis sistémica). Si se presenta con piel atrófica en la superficie, se considera como una variante única descrita por Gottron en 1950 como amiloidosis *cutis nodularis atrophicans*. Puede hallarse una VSG y niveles de β y γ globulinas elevados.

Diagnóstico diferencial clínico

Se debe descartar la amiloidosis sistémica. Otros procesos a tener en cuenta son: líquen simple crónico, prurigos simple y nodular, procesos granulomatosos como la sarcoidosis cutánea y el lupus vulgar, y especialmente el millium coloido o coloidosis en placa (constituido por lesiones del color de la piel o aspecto céreo, en empedrado, localizadas en la cara y/o dorso de manos y vinculada con la exposición solar crónica en la variante del adulto, y de patogenia no conocida en el niño sin vinculación a enfermedad sistémica alguna).^{2,9}

Histología: en la amiloidosis nodular los depósitos de amiloide se localizan en la dermis papilar, subpapilar y además en dermis reticular y tejido celular subcutáneo, e infiltran paredes vasculares y anexiales. Se pueden ver infiltrados focales de células plasmáticas alrededor del material depositado. En la ami-



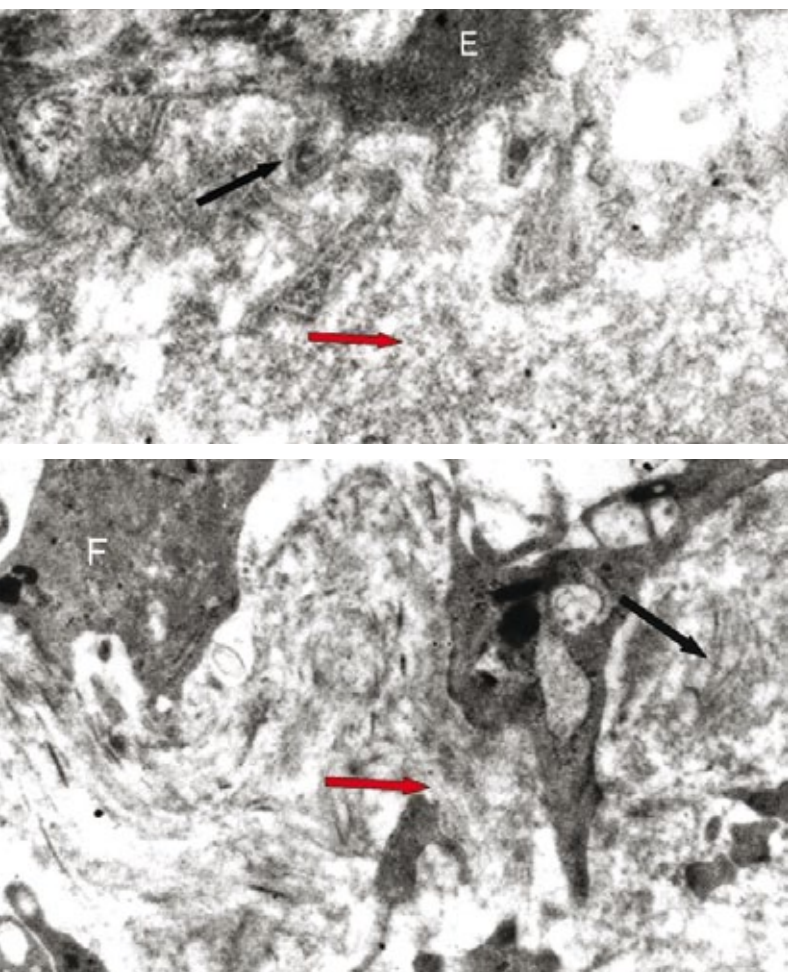
Fotos 3a y 3b. Restricción de cadenas livianas de Igs por técnica de inmunoperoxidasas, positivas para lambda en 3b.

loidosis en general y en la ACN los datos clave para el estudio son: la positividad para el rojo Congo, la birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada, la presencia de cadenas livianas evidenciadas por inmunohistoquímica –fundamentalmente tipo λ y K– y, principalmente, la microscopía electrónica.^{1,8}

Asociaciones de amiloidosis cutánea nodular

Los pacientes con amiloidosis cutánea nodular pueden revelar evidencia de amiloidosis sistémica, paraproteinemia, discrasia de células plasmáticas o mieloma. Ocasionalmente, los pacientes con antecedente de amiloidosis nodular cutánea pueden desarrollar mieloma múltiple luego de varios años.^{5-6,9} Han sido comunicados casos asociados a síndromes mieloproliferativos, como macroglobulinemia de Waldenström y leucemia linfocítica crónica.²

La asociación con síndrome de Sjögren es rara pero signifi-



Fotos 4a y 4b. M. electrónica: se observan fibrillas de amiloide no ramificadas señaladas con flechas rojas. Flechas negras: fibras colágenas.

cativa (se produce una estimulación de los linfocitos B para la producción de inmunoglobulinas de cadenas livianas durante largos períodos).^{8,10}

Entre los estudios a realizar para descartar la AS, consideramos relevantes: coagulograma, hepatograma, ionograma, VSG, PCR e inmunoelectroforesis en sangre y suero para descartar gammopatía monoclonal; electrocardiograma, orina de 24 horas, sedimento urinario y proteinograma. La gammagrafía o cintigrafía con amiloide P sérico (proteína circulante normal que se acopla específicamente a las fibrillas amiloides), marcada radiactivamente con I123, es utilizada para identificar tempranamente una amiloidosis sistémica, medir su extensión y como alternativa en el seguimiento. La biopsia de glándulas salivares accesorias es una prueba muy específica y sensible, positiva en casi el 100% de los casos. La biopsia por punción o biopsia quirúrgica de grasa abdominal es positiva en aproximadamente el 95% de los casos de amiloidosis sistémica primaria y en el 66% de los casos de amiloidosis sistémica secundaria. Este estudio se realizó en nuestra paciente con un resultado negativo, lo cual descartó el compromiso sistémico. Otros consideran realizar, ante resultado negativo, la biopsia de tejido rectal o encía.^{1,8}

Pronóstico: normalmente la ACN sigue un curso benigno y persistente. La asociación con AS ha sido comunicada inicialmente en un 50% por Bronstein y Helwig,⁷ y en un 7% según Woollons y Black,⁵ recalcando la importancia del estudio y el seguimiento de los pacientes diagnosticados con esta patología. A ello se agregan las asociaciones mencionadas previamente con patología hematológica y síndrome de Sjögren.¹⁰

Tratamiento: no hay tratamiento consistente para amiloidosis cutánea nodular, particularmente cuando grandes áreas están involucradas y la tasa de recurrencia local es alta (sería mayor respecto de la amiloidosis macular y el liquen amiloide, ya que los depósitos llegan a la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo en la primera). En nuestra paciente logramos una mejoría parcial descrita en el primer ciclo de IPL y láser Neodimio YAG.¹¹

Agradecimientos

Al Dr. Rubén Laguens, profesor adjunto de Patología, Universidad Favaloro, por los estudios de microscopía electrónica e inmunohistoquímica. A la Dra. Laura Alfie, por el tratamiento realizado con IPL y láser Neodimio YAG. A la Dra. Silvia Kaski.

Bibliografía

1. Bologna J.L., Jorizzo J.L., Mascaró J.M. Amiloidosis, Capítulo 48 en *Dermatología*, 1ª edición en español, vol. 1, Edit. Elsevier, España, 2004, 659-666.
2. Kimberly W., Lai B.S., Lambert E., Stephen Coleman B.S. *et ál.* Nodular amyloidosis: differentiation from colloid millium by electron microscopy, *Am. J. Dermatopathol.*, 2009, 31: 5.
3. Love W.E., Miedler J.D., Smith M.K., Mostow E.N. *et ál.* The spectrum of primary cutaneous nodular amyloidosis: Two illustrative cases, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 58: S33-35.
4. Parra V., Bassotti A., Driban N.E. Amiloidosis nodular. Consideraciones a propósito de cuatro casos, *Rev. Argent. Dermatol.*, 2003, 84: 142-147.
5. Woollons A., Black M.M. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a long-term follow-up study, *Br. J. Dermatol.*, 2001, 145: 105-109.
6. Vestey J.P., Tidman M.J., Mc Laren K.M. Primary nodular cutaneous amyloidosis-long-term follow-up and treatment, *Clin. Exp. Dermatol.*, 1994, 19: 159-162.
7. Browstein M.H., Helwig E.B. The cutaneous amyloidoses. I: localized forms, *Arch. Dermatol.*, 1970, 102: 8-19.
8. Feito-Rodríguez M., García-Macarrón J., Pagán-Muñoz B., Mariño-Enríquez A. *et ál.* Disseminated nodular primary localized cutaneous amyloidosis, *Actas Dermosifilogr.*, 2009, 99: 648-652.
9. Desai A.M., Pielop J.A., Smith Zagone M.J., Hsu S. Colloid millium. A histopathologic mimicker of nodular amyloidosis, *Arch. Dermatol.*, 2006, 142: 784-785.
10. Yoneyama K., Tochigi N., Oikawa A., Shinkai H. *et ál.* Primary localized cutaneous nodular amyloidosis in a patient with Sjögren's syndrome: a review of the literature, *J. Dermatol.*, 2005, 32: 120-123.
11. Alster T.S., Manaloto R.M.P. Nodular amyloidosis treated with a pulsed dye laser, *Dermatol. Surg.*, 1999, 25: 133-135.