

Amiloidosis de compromiso cutáneo

Cutaneous amyloidosis

Gonzalo Calero-Hidalgo¹ y María Elena Vera-Gordillo²

INTRODUCCIÓN

Amiloidosis es un término genérico, utilizado para hacer referencia a un grupo de enfermedades de etiología diversa y pronóstico y tratamiento variables, con una característica común: todas ellas están causadas por el depósito extracelular de un material, denominado material amiloide. Este material, de naturaleza proteica, insoluble y resistente a la proteólisis, fue bautizado por Virchow debido a su afinidad por colorantes yodados, similar a la del almidón.

Las amiloidosis cutáneas son un grupo de trastornos discapacitantes que se caracterizan por el depósito incontrolado de amiloide en la epidermis y en la dermis, que puede localizarse en otros órganos vitales, como riñones, corazón, hígado o pulmones. Los signos mucocutáneos de amiloidosis cutánea localizada, como amiloidosis liquenoide y amiloidosis macular pigmentada, son completamente diferentes de los de la amiloidosis sistémica de cadenas ligeras de amiloide (AL). La amiloidosis nodular, generalmente, se considera como una amiloidosis cutánea localizada pero puede producirse como una manifestación de la amiloidosis sistémica después de un seguimiento prolongado.

AMILOIDE

Muy precozmente, ya en el siglo XVII, los patólogos describieron la existencia de un material "céreo" que era capaz de infiltrar el hígado, el bazo y los riñones. Virchow¹

introdujo por primera vez el término de amiloidosis para designar a un material amorfo que tenía cierta similitud con la celulosa en cuanto a la propiedad histoquímica de teñirse con yodo y ácido sulfúrico.^{2,3}

Hay varias tinciones que son útiles para demostrar la presencia de amiloide con microscopía óptica. El amiloide presenta positividad frente a PAS, metacromasia de cristal violeta y fluorescencia de tioflavina T.

Pero la principal característica del depósito de amiloide es la congofilia: bajo luz polarizada se tiñe con una birrefringencia verde-manzana con el rojo Congo, que está directamente relacionada con su configuración de β -plegada.^{2,4} (Figura 1)

Aunque la exploración en el microscopio óptico permite realizar el diagnóstico en la mayoría de los casos, a veces, es necesario realizar una exploración ultraestructural, especialmente, cuando los depósitos son escasos. Todos los depósitos de amiloide tienen una estructura fibrilar común, que consiste en la agregación de fibrillas lineales con un diámetro de aproximadamente de 7,5 a 10 nm y una hoja plegada en forma de β cruzada en la difracción de rayos X.^{2,5}

En 1968, Pras y col.⁶ describieron un método de extracción en agua, que permite la purificación de las fibrillas de amiloide. Los análisis bioquímicos han permitido diferenciar más de 15 proteínas del amiloide e identificar los precursores de las fibrillas que en la mayoría de los casos se derivan de proteínas plasmáticas circulantes.^{2,5} Todos los depósitos de amiloide, independientemente de su naturaleza química y del tipo clínico de amiloidosis, tienen un componente común: el componente P del amiloide que es una proteína formada por unidades de pentámeros apilados derivados de un precursor sérico o SAP, proteoglicanos y

1 Dermatólogo-venereólogo. Ex jefe del servicio de dermatología del hospital regional del iess "Dr.T.M.C." Guayaquil-Ecuador

2 Dermatóloga. Hospital universitario (SHDUG) de la universidad de guayaquil. Guayaquil-Ecuador

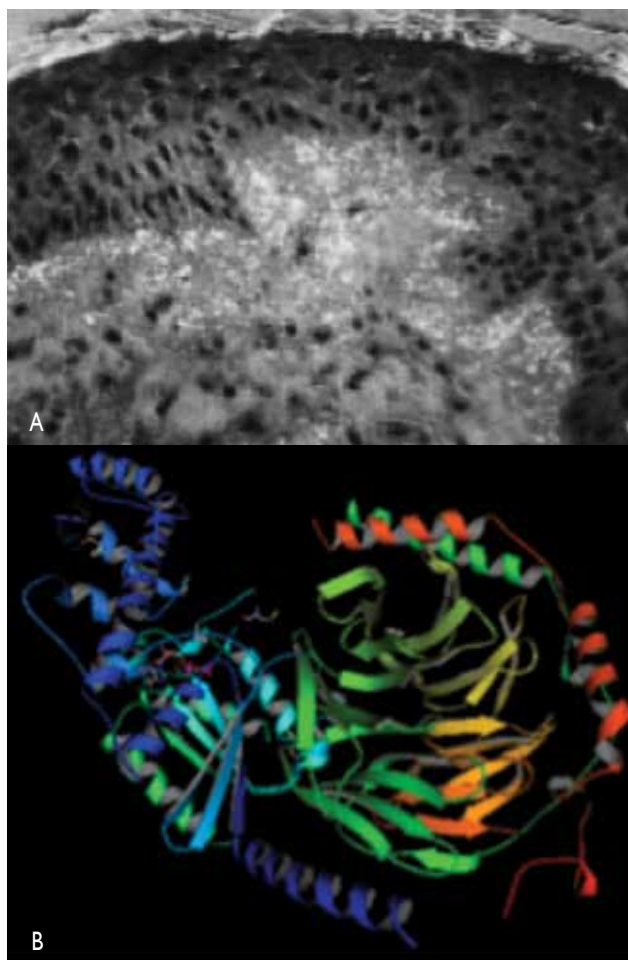


Figura 1. A) Depósitos amorfos de amiloide en la dermis papilar (tinción de rojo Congo en luz polarizada, aumento de x40). B) Representación 3D de una proteína.

apolipoproteína E.^{7,8} El amiloide puede revelarse por tinción inmunohistoquímica en cortes embebidos en parafina, mediante el uso de anticuerpos contra el componente P humano (anti-SAP).

CLASIFICACIÓN DE LAS AMILOIDOSIS

La amiloidosis no es una enfermedad única, sino que hay una gran variedad de procesos patológicos que producen el depósito de fibrillas retorcidas de hojas plegadas en forma de B, compuestas de varias proteínas por varios mecanismos patogénicos diferentes. A pesar de la similitud morfológica en diferentes marcos clínicos, el amiloide es heterogéneo respecto a la naturaleza de las fibrillas de amiloide. Por tanto, la clasificación de la amiloidosis ha sido controvertida y difícil durante mucho tiempo.⁹ Respecto a la amiloidosis cutánea, los depósitos de amiloide pueden limitarse a la piel, es decir, amiloidosis cutánea localizada, o pueden ser la manifestación de una enfermedad sistémica, amiloidosis sistémica. (Tablas 1 y 2).

AMILOIDOSIS SISTÉMICA (AL)

La amiloidosis AL es una complicación grave de una gammopatía monoclonal maligna o benigna.^{2,8} Se desarrolla en 10% a 20% de los pacientes que presentan mieloma múltiple. Hay una preponderancia en hombres y una edad promedio de comienzo de 65 años.^{10,11} Las asociaciones amiloidosis AL-macroglobulinemia de Waldenström y amiloidosis AL-leucemia linfocítica crónica se producen, respectivamente, en 3% y 1% de los casos.

Tabla 1. Tipo de amiloide y amiloidosis.

Procedencia	Composición	Enfermedad
▲ Keratina de epidermis	Sustancia K	Amiloidosis cutánea primaria
▲ Inmunoglobulinas de células plasmáticas	Microglobulinas AI	Amiloidosis sistémica primaria
	Microglobulinas AI	Amiloidosis sistémica mieloma
	Microglobulinas AB2	Amiloidosis sistémica mieloma
▲ Amiloide sérico SAO convertido en:	Transtirretina ATT	Amiloidosis sistémica senil
	Transtirretina ATT	Amiloidosis sistémica hereditaria neuropatía
	Transtirretina ATT	Amiloidosis sistémica hereditaria cardiopatía
	Aposérico AA	Amiloidosis sistémica familiar nefropatía
	Aposérico AA	Amiloidosis sistémica secundaria o reactiva

Otros tipos de amiloide (gelsolia, cistatina, calcitonina) en otras formas localizadas

Tabla. 2. Clasificación clínica de la amiloidosis.

Sistémicas	Limitadas
Primarias	Endocrinas
<ul style="list-style-type: none"> ▲ De células plasmáticas ▲ En mieloma 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Diabetes ▲ Cerebral ▲ Alzheimer
Reactivas	Cutáneas
<ul style="list-style-type: none"> ▲ Inflamación crónica (artritis reumatoidea) ▲ Infección crónica (tuberculosis) Hereditaria ▲ Polineuropática ▲ Fiebre Mediterránea 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Primaria ▲ Secundaria

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se observa afectación de la piel en 20% a 40% de los casos, lo cual es una clave para el diagnóstico precoz.^{11,13} También se producen espontáneamente petequias, placas purpúreas y equimosis o con un traumatismo leve.^{11,12,14} Estas lesiones proceden de la fragilidad de los capilares asociada con la infiltración de depósitos de amiloide en las paredes dérmicas y subcutáneas de los vasos sanguíneos.¹³⁻¹⁵ Las lesiones purpúricas se localizan, especialmente, en los párpados y en las regiones de flexuras y, generalmente, son la manifestación inicial de la enfermedad.¹¹

Es muy característico encontrar púrpura periorbitaria después del vómito, maniobra de Valsalva, espiración forzada durante pruebas espirométricas y proctoscopia.^{7,16} Las lesiones pueden regresar espontáneamente y recurrir unos meses después de la primera observación clínica.

La macroglosia es la manifestación más sugerente y se produce en 20% de los casos, aproximadamente.^{11,14,17,18} La superficie de la lengua puede estar cubierta de pápulas o nódulos. La lengua agrandada de forma difusa puede producir indentaciones dentales en el borde lateral.

También es importante que puede asociarse con síndrome de apnea u ortopnea. También pueden existir en alguna parte de la lengua pápulas céreas, nódulos hemorrágicos, petequias y equimosis.^{12,18}

Las lesiones infiltrativas cutáneas son muy características: pápulas, nódulos o placas con aspecto céreo, lisas y no pruriginosas. Generalmente, tienen aspecto hemorrágico.^{2,3} También se distribuyen en las regiones flexurales, como párpados, región retroauricular, cuello, axilas, ombligo,

y en la región inguinal y anogenital. Pueden coalescer y formar áreas tumefactas grandes y dar una aparición facial leonina. Las lesiones nodulares en la piel perianal o en la mucosa vulvar pueden parecerse al condiloma. También pueden parecerse a xantomas. Pocas veces pueden tener un aspecto similar a la esclerodermia, afectan, principalmente, a la cara, manos y pies.¹³

Pueden producirse lesiones bullosas en la piel o membranas mucosas, que proceden de depósitos en la dermis y que se asemejan a la porfiria cutánea tarda.^{12,19,20} También pueden observarse paquidermia del cuero cabelludo, alopecia, estrías subungueales y anoniquia y a veces son la única alteración dermatológica.^{21,22}

Como implica su nombre, la amiloidosis sistémica se caracteriza por el depósito de amiloide en varios órganos. Las manifestaciones renales y cardíacas son el principal determinante del pronóstico. La afectación cardíaca sintomática, especialmente insuficiencia cardíaca congestiva, se produce en 25% a 40%, aproximadamente, de los casos, que, generalmente, produce la muerte en menos de cinco años.^{2,3,11,14} Hay afección renal con síndrome nefrótico, aproximadamente, en 30% a 50% de los casos y puede progresar a hipertensión y a fallo renal grave con mal pronóstico.^{3,11,14} Se encuentra neuropatía periférica, principalmente, con disfunción de nervios sensoriales, aproximadamente, en 8% a 10% de los casos.³ Frecuentemente, se asocia con neuropatía autonómica en 15% de los casos y se manifiesta con hipotensión ortostática.² Puesto que el amiloide se infiltra en muchos órganos, la hepatomegalia sin alteraciones enzimáticas importantes puede ser sorprendente en la presentación y se produce en más de la mitad de los casos.³ Igual que la esplenomegalia, puede complicarse por una rotura espontánea.^{2,7,14} Se produce depósito de amiloide frecuentemente a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, con disfagia, síndrome ulceroso, alteraciones de la motilidad gastrointestinal o malabsorción.³ La afectación de las glándulas salivares accesorias es casi siempre constante. En 16% de los casos se encuentran localizaciones articulares, especialmente, síndrome del túnel carpiano, que se observa en más de 25% de los casos.^{12,14} El depósito extenso de amiloide AL en los músculos puede producir miopatía. Los músculos están totalmente indurados y, ocasionalmente, presentan nódulos.^{11,14} Finalmente, también se han descrito alteraciones óseas, tiroideas y oculares.

Se encuentran síndromes hemorrágicos, relacionados con alteraciones específicas de la coagulación, como el déficit de factor X, en 30% de los casos.¹³

Manifestaciones histopatológicas

En la amiloidosis sistémica, las biopsias de piel demuestran que los depósitos de amiloide son extracelulares y se centran principalmente a lo largo de las glándulas sudoríparas; las fibrillas de colágeno de la dermis, en las paredes de los vasos sanguíneos, explican la fragilidad capilar y las lesiones purpúricas. Pueden encontrarse en la epidermis y también en los adipocitos de la hipodermis. En ausencia de lesiones cutáneas que indiquen la zona, pueden realizarse biopsias en cualquier sitio. Puede ser útil la biopsia rectal, gingival, de grasa subcutánea abdominal o renal.^{2,3,13} Debe destacarse que la biopsia de las glándulas salivares accesorias es una prueba muy específica y sensible que es positiva en casi 100% de los casos.²³

Patogenia

El precursor de la amiloidosis AL es una cadena ligera de una inmunoglobulina monoclonal, lambda o kappa, siempre ligada a la proliferación monoclonal de linfocitos B.^{2,8,13,24-26} La caracterización de las proteínas de las fibrillas de amiloide se basa en métodos inmunohistoquímicos que se llevan a cabo en biopsias profundas congeladas, mediante el uso de antisueros específicos dirigidos contra las cadenas kappa o lambda.^{25,27} Las cadenas ligeras de tipo lambda se han encontrado más frecuentemente que las de tipo kappa en los depósitos de AL.²⁷ El cociente kappa/lambda es aproximadamente el valor del segmento variable (VL), que es el inverso del observado en el mieloma múltiple sin amiloidosis o inmunoglobulina sérica normal. Por tanto, las cadenas lambda formarían más amiloide que las cadenas kappa y la transformación en amiloide se produciría a expensas de su VL.²⁷ Desde este punto de vista, la amiloidosis de cadenas ligeras (AL) es parecida a la enfermedad de depósito de cadenas ligeras (LCDD) porque en ambas enfermedades se depositan fragmentos de la cadena ligera, incluido el dominio VL.²⁸ La enfermedad de depósitos de la cadena ligera fue estudiada por Randall y col. En 1976.²⁹ Sin embargo, los fragmentos de cadenas ligeras se depositan en agregados fibrilares (AL) o en cuerpos granulares densos (LCDD).^{13,28}

El estudio de los mecanismos implicados en la génesis de estas patologías es muy difícil: depende parcialmente en la determinación de la secuencia de los genes que codifican los dominios variables de la inmunoglobulina participante, para buscar mutaciones específicas responsables de la modificación de las secuencias de aminoácidos. En la amiloidosis AL, el dominio variable de lambda (VL) es el principal constituyente pero no exclusivo de las fibrillas de amiloide.^{13,27}

AMILOIDOSIS CUTÁNEA LOCALIZADA

Características clínicas

La amiloidosis cutánea se diferencia de la amiloidosis sistémica en que el depósito se localiza exclusivamente en la piel, sin que haya depósitos en los órganos internos.

Hay tres tipos principales:

1. Amiloidosis liquenoide o papular
2. Amiloidosis macular
3. Amiloidosis nodular.

Amiloidosis liquenoide

La edad de comienzo es variable y los pacientes presentan una erupción prurítica situada principalmente en las extremidades inferiores pero también en las superiores o en el tronco. Las lesiones individuales son pápulas lisas o hiperqueratósicas que pueden coalescer y formar placas pruríticas.^{12,30} La erupción es crónica y no responde a distintos tratamientos. El principal diagnóstico diferencial es el liquen plano.

Amiloidosis macular

La amiloidosis macular y pigmentada se desarrolla fundamentalmente en mujeres entre 30 y 60 años y es más frecuente en algunas regiones geográficas: Asia, cuenca mediterránea, América del Sur y América Central. Son parches escasamente delineados, hiperpigmentados y pruriginosos y se distribuyen principalmente en la parte superior de la espalda y en las extremidades. La erupción es prurítica y tiene evolución crónica.

Hay formas atípicas, como las variantes discrómica, ictiocítica, vitiliginosa o pseudonevus.^{30,31}

Se ha descrito una variante bifásica de la amiloidosis cutánea, en la cual las lesiones maculares se transformaron a lo largo de los años en placas liquenoides.³¹

MANIFESTACIONES HISTOPATOLÓGICAS

Las grandes agrupaciones de amiloide se sitúan fundamentalmente en la dermis papilar en la forma liquenoide. Las aglomeraciones son más fragmentadas en la amiloidosis macular. Por lo general, la epidermis es papilomatosa y está hiperpigmentada.

Alrededor de los depósitos de amiloide hay numerosos linfocitos y fibroblastos, así como cuerpos coloidales o hialinos. Las estructuras anejas y los vasos sanguíneos no se invaden. En la microscopia electrónica se observa el aspecto característico fibrilar y lineal del amiloide.³²



Figura 2. Amiloidosis liquenoide.

PATOGENIA

La amiloidogénesis en las amiloidosis cutáneas localizadas primarias depende de varios factores. La epidermis participa en la patogenia de esta amiloidosis limitada a los órganos. Las observaciones histológicas, ultraestructurales y bioquímicas demuestran que los cuerpos hialinos observados en la epidermis proceden de la degeneración de los queratinocitos. Según Black,³³ estos cuerpos hialinos son la consecuencia de una tolerancia inmune que inhibe la lisis y la eliminación, lo que permite la transformación en amiloide. El proceso apoptótico origina la formación del depósito amiloide. Recientemente, la expresión de queratina se investigó inmunohistoquímicamente en tejidos con amiloidosis localizada fijados en formalina y congelados con un panel de anticuerpos antiqueratina.³⁴ Los



Figura 4. Amiloidosis macular reticulada.

depósitos de amiloide de la amiloidosis macular y liquénica reaccionaron con algunos anticuerpos antiqueratina.

Estos datos indican que el amiloide de la amiloidosis macular y liquénica deriva de filamentos intermedios de queratina. La etiología de la degeneración de los queratinocitos es desconocida. Algunos autores postulan que puede producirse amiloidosis localizada como consecuencia de cualquier dermatosis prurítica: fotoalergia, eccema, dermatografismo, liquen plano o sarna.³⁵ Otros destacan que las pigmentaciones por fricción a veces contienen depósitos de amiloide.^{12,36} En la literatura se ha publicado que la piel de pacientes tratados con PUVA contenían depósitos de amiloide debido a la alteración de la epidermis por la radiación UVA.^{12,37} En algunas circunstancias hay factores locales, sistémicos y genéticos que pueden explicar la formación de amiloide cutáneo.



Figura 3. Amiloidosis liquenoide.

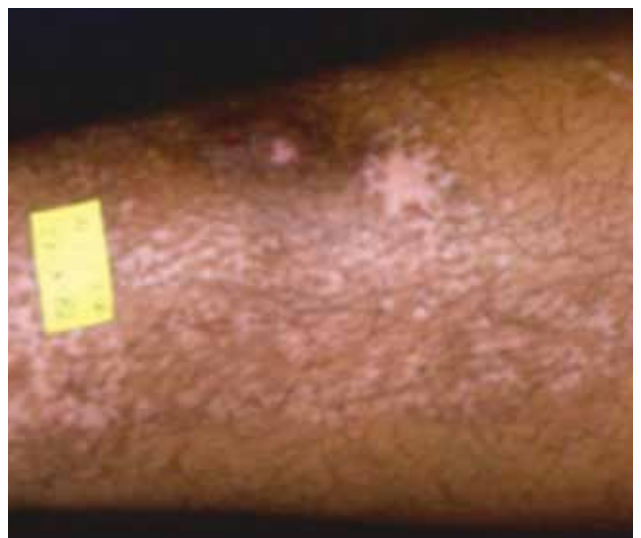


Figura 5. Amiloidosis vitiliginosa.

Amiloidosis nodular

Se revisa el lugar de la amiloidosis nodular cutánea primaria entre las amiloidosis cutáneas localizadas porque esta enfermedad se solapa en muchos factores con la amiloidosis sistémica AL.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Esta forma localizada de la amiloidosis cutánea es rara.^{30,38,39} Puede presentarse en forma de nódulos céreos o anetodérmicos que parecen bullas. El prurito es escaso o no existe. Como resultado de la involución del amiloide, el centro de las lesiones puede hacerse atrófico.⁴⁰ A consecuencia de la fragilidad capilar, estas lesiones se ulceran y el trauma más mínimo produce hemorragia cutánea. Pueden producirse en el tronco, brazos, piernas, genitales y cara.^{39,42} Algunas lesiones pueden ser indistinguibles clínicamente de las encontradas en la amiloidosis AL sistémica. El diagnóstico de la amiloidosis cutánea nodular primaria se establece en la ausencia de proliferación de células plasmáticas clonales demostrable en médula ósea. Sin embargo, es necesario un seguimiento prolongado, puesto que de 15% a 50% de los pacientes que presentaban originalmente amiloidosis cutánea localizada desarrollaron amiloidosis sistémica.⁴³⁻⁴⁵

MANIFESTACIONES HISTOPATOLÓGICAS

Al contrario que en las otras amiloidosis cutáneas localizadas, los depósitos de amiloide se localizan en la dermis papilar y subpapilar, pero también en la dermis reticular y en el tejido subcutáneo, e infiltran las paredes de los vasos sanguíneos dermohipodérmicos y los apéndices dérmicos.^{4,29} Esta infiltración explica la fragilidad de los capilares y las conexiones entre la amiloidosis sistémica y la amiloidosis nodular. Se ven infiltrados focales de células plasmáticas alrededor del material depositado. En estudios inmunohistoquímicos se observa que los depósitos de amiloide son de tipo AL, derivados de cadenas ligeras de inmunoglobulina y que no se marcan con anticuerpos antiqueratina.^{41,42}

PATOGENIA

La amiloidosis nodular es completamente diferente de la amiloidosis papular o macular porque los depósitos de amiloide son de tipo AL.⁴² Por tanto, esto indica que esta amiloidosis está relacionada con discrasia de células plasmáticas pero sin evidencias de paraproteína. Sin embargo, al contrario que en la amiloidosis AL sistémica, hay infiltrados de células plasmáticas.^{12,13} Con el uso de una metodología de reorganización de genes, algunos autores.⁴³ demostraron la clonalidad de las células plasmáticas

productoras de amiloide en la piel de un paciente con amiloidosis nodular localizada sin reagrupación clonal de las células de la médula ósea del mismo paciente.

Debido a la clonalidad de las células plasmáticas productoras de amiloide, Breathnach¹² consideró la amiloidosis nodular como un depósito nodular limitado al órgano, relacionado con un plasmocitoma cutáneo. De los pacientes con plasmocitoma cutáneo, 20% desarrollan un mieloma, pero la mayoría de las amiloidosis nodulares son puramente cutáneas. Bonnin y col.⁴⁴ consideran la amiloidosis nodular primaria como una proliferación celular de células plasmáticas localizadas, con un bajo grado de malignidad pero que siempre son capaces de desarrollar una amiloidosis sistémica. Es necesario hacer un seguimiento prolongado, pero no se necesita tratamiento agresivo.^{13,39,41}

DIAGNÓSTICO

Tras la sospecha clínica, el diagnóstico solo puede confirmarse mediante la realización de una biopsia y posterior tinción de la misma con rojo Congo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Virchow R. Weitere mittheilungen über das vorkommen der pflanz-lichen cellulose beim menschen. Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1854;6:268-271.
2. Kyle RA, Gertz MA. Systemic amyloidosis. Crit Rev Oncol Hematol. 1990;10: 49-87.
3. Cohen AS. Primary (AL) amyloidosis. Ren Fail. 1993;15:429-433.
4. Röcken C, Schwotzer EB, Linke RP, Saeger W. The classification of amyloid deposits in clinicopathological practice. Histopathology. 1996;29:325-335.
5. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The β -fibrilloses. N Engl J Med. 1980;302:1283-1292.
6. Pras M, Schubert M, Zucker-Franklin D, et al. The characterization of soluble amyloid prepared in water. J Clin Invest. 1968;47:924-933.
7. Stone MJ. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. Blood. 1990;75:531-545.
8. Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis. A review of recent diagnostic and therapeutic developments. Br J Haematol. 1997;99:245-256.
9. Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidoses. J Intern Med 1992; 232: 511-512.
10. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. Bailliere's Clin Rheumatol. 1994;8:627-634.
11. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis. Clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol. 1995;32:45-59.
12. Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. J Am Acad Dermatol. 1988;18:1-16.
13. Pascali E. Diagnosis and treatment of primary amyloidosis. Crit Rev Oncol Hematol. 1995;19:149-181.
14. Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis: a diagnostic primer. Mayo Clin Proc. 1989;64:1505-1519.
15. Rapoport M, Yona R, Kaufman S, et al. Unusual bleeding manifestations of amyloidosis in patients with multiple myeloma. Clin Lab Haematol. 1994;16: 349-353.
16. Slagel A, Lupton GP. Postproctoscopic periorbital purpura. Arch Dermatol. 1986;122:463-468.
17. Raubenheimer EJ, Dauth J, Pretorius FJ. Multiple myeloma and amyloidosis of the tongue. J Oral Pathol. 1988;17:554-559.
18. Reinisch EI, Raviv M, Srolovitz H, et al. Tongue, primary amyloidosis, and multiple myeloma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1994;77:121-125.
19. Ruzicka T, Schmoeckel C, Ring J, et al. Bullous amyloidosis. Br J Dermatol. 1985; 113:85-95.

20. Johnson TM, Rapini RP, Hebert AA, et al. Bullous amyloidosis. *Cutis*. 1989;43:346-352.
21. Hunt SJ, Caserio RJ, Abell E. Primary systemic amyloidosis causing diffuse alopecia by telogen arrest. *Arch Dermatol*. 1991;127:1067-1068.
22. Mancuso G, Fanti PA, Berdondini RM. Nail changes as the only skin abnormality in myeloma-associated systemic amyloidosis. *Br J Dermatol*. 1997;137:471-472.
23. Delgado AW, Mosqueda A. A highly sensitive method for diagnosis of secondary amyloidosis by labial salivary gland biopsy. *J Oral Pathol*. 1989;18:310-314.
24. Ishibashi A, Nakabayashi K, Kukita A. Coexistence of papular mucinosis and systemic amyloidosis associated with λ -type IgD paraproteinemia. *J Dermatol*. 1989;16:64-67.
25. Perfetti V, Bellotti V, Garini P, et al. AL amyloidosis. Characterization of amyloidogenic cells by anti-idiotypic monoclonal antibodies. *Lab Invest*. 1994;71:853-861.
26. Comenzo RL, Michelle D, Leblanc M, et al. Mobilized CD34+ cells selected as autografts in patients with primary light-chain amyloidosis: rationale and application. *Transfusion*. 1998;38:60-69.
27. Ozaki S, Abe M, Wolfenbarger D, et al. Preferential expression of human λ -lightchain variable-region subgroups in multiple myeloma, AL amyloidosis, and Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;71:183-189.
28. Helms LR, Wetzel R. Specificity of abnormal assembly in immunoglobulin light chain deposition disease and amyloidosis. *J Mol Biol*. 1996;257:77-86.
29. Randall RE, Williamson WC, Mullinax F, et al. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med*. 1976;60:293-299.
30. Wong CK, Phil D. Cutaneous amyloidosis. *Int J Dermatol*. 1987;26:273-277.
31. Wang CK, Lee JYY. Macular amyloidosis with widespread diffuse pigmentation. *Br J Dermatol*. 1996;135:135-138.
32. Horiguchi Y, Fine JD, Leigh IM, et al. Lamina densa malformation involved in histogenesis of primary localized cutaneous amyloidosis. *J Invest Dermatol*. 1992;99:12-18.
33. Black MM. The role of the epidermis in the histopathogenesis of lichen amyloidosis: histochemical correlations. *Br J Dermatol*. 1971;85:524-520.
34. Huilgol SC, Ramnarain N, Carrington P, et al. Cytokeratins in primary cutaneous amyloidosis. *Australas J Dermatol*. 1998;39:81-85.
35. Leonforte JF. Sur l'origine de l'amyloïdose maculeuse. A propos de 160 cas. *Ann Dermatol Venereol*. 1987;114:801-806.
36. Wong CK, Phil D, Lin CS. Friction amyloidosis. *Int J Dermatol*. 1988;27:302-307.
37. Hashimoto K, Kumakiri M. Colloid amyloid bodies in PUVA-treated human psoriatic patients. *J Invest Dermatol*. 1979;72:70-80.
38. Guillaume JC, Bzowski-Laroza C, Wechsler J, Touraine R. Atteinte cutanée multinodulaire d'une amylose systémique liée à une maladie de Waldenström. *Ann Dermatol Venereol*. 1983;110:723-724.
39. Carroll CB, Collison DW, Rodman OG. Atrophic outpouchings of abdominal skin. Nodular cutaneous amyloidosis. *Arch Dermatol*. 1996;132:223-227.
40. Ratz JL, Bailin PL. Cutaneous amyloidosis. A case report of the tumefactive variant and a review of the spectrum of clinical presentations. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4:21-26.
41. Northcutt AD, Vanover MJ. Nodular cutaneous amyloidosis involving the vulva. Case report and literature review. *Arch Dermatol*. 1985;121:518-521.
42. Masuda C, Mohri S, Nakajima. Histopathological and immunohistochemical study of amyloidosis cutis nodularis atrophicans. Comparison with systemic amyloidosis. *Br J Dermatol*. 1988;119:33-43.
43. Grünwald K, Sepp N, Weyrer KK, et al. Gene rearrangement studies in the diagnosis of primary systemic and nodular primary localized cutaneous amyloidosis. *J Invest Dermatol*. 1991;97:693-696.
44. Bonnin JM, Cosnes A, Guillaume JC, et al. Amylose cutanée nodulaire primitive. Presence d'une monotypie plasmocytaire. *Ann Dermatol Venereol*. 1992;119:832-834.
45. Steciuk A, Domp Martin A, Troussard X. La amiloidosis cutánea y su posible asociación con la amiloidosis sistémica. *Rev Intern Dermatol Dermocosc*. 2002;5:305-311.

Correspondencia: Dr. Gonzalo Calero-Hidalgo.
g_calero@yahoo.es

Fecha de recepción: 28 de agosto de 2012.

Fecha de aceptación: 3 de setiembre de 2012.