

Amiloidosis sistémicas

Sara B. Álvarez-Ruiz, Irene García-Río y Esteban Daudén

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Resumen.—Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular en los órganos y tejidos de una serie de proteínas fibrilares, no relacionadas bioquímicamente entre sí, pero que comparten unas características comunes que incluyen la birrefringencia verde manzana con la luz polarizada, previa tinción con rojo Congo, y la configuración en hoja plegada β -laminar por difracción de rayos X. El depósito de amiloide puede formarse en muchos órganos (amiloidosis sistémicas), o puede afectar a un único tejido (amiloidosis localizadas u organolimitadas). Existen numerosas clasificaciones, pero en esta revisión las amiloidosis están ordenadas según el cuadro clínico, que está determinado según la proteína del amiloide implicada. Se presta especial atención a las manifestaciones cutaneomucosas que con frecuencia son el primer signo de la enfermedad, que son útiles para el diagnóstico precoz y evitan así exploraciones más agresivas. También se analiza la afectación de otros órganos, el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las amiloidosis sistémicas.

Palabras clave: amiloide, amiloidosis, amiloidosis sistémica, manifestaciones cutáneas.

SYSTEMIC AMYLOIDOSES

Abstract.—Amyloidoses are a heterogeneous group of diseases characterized by extracellular fibrillar protein deposits in the organs and tissues. These proteins are not biochemically related to each other, but share certain common characteristics, including apple green birefringence with polarized light after staining with Congo red, and beta-pleated sheet configuration through x-ray diffraction. Amyloid deposits may occur in many organs (systemic amyloidoses) or may affect a single tissue (localized or organ-specific amyloidoses). There are different classifications, but in this review the amyloidoses are organized by clinical symptoms, which are determined by the amyloid protein involved. Special attention is given to cutaneous and mucous membrane manifestations, which are often the first sign of the disease and are useful for early diagnosis, thus avoiding more aggressive procedures. The involvement of other organs is analyzed, as are the diagnosis, prognosis and treatment of systemic amyloidoses.

Key words: amyloid, amyloidoses, systemic amyloidoses, cutaneous manifestations.

MATERIAL AMILOIDE

El amiloide es un término acuñado por Schleidten en 1838 para describir una sustancia presente en las plantas semejante a la celulosa. Rokitansky, en 1842, realizó la primera descripción morfológica de amiloidosis¹. Los depósitos del amiloide están constituidos básicamente por tres elementos: el amiloide P, las proteínas fibrilares del amiloide y los componentes de la matriz extracelular.

Amiloide P. Es una proteína no fibrilar idéntica a una globulina plasmática circulante normal denominada «amiloide P sérico»². Constituye hasta el 14 % del peso del amiloide. Es un componente común a casi todos los tipos de amiloide, independientemente de la proteína precursora. Se cree que actúa como esqueleto básico sobre el cual se depositan las proteínas fibrilares y aunque no se conoce exactamente su función, al ser un inhibidor de elastasas, puede ser que contribuya a proteger los depósitos de la degradación

y fagocitosis. Se ha encontrado en suero normal, en suero amiloideo y también en la membrana basal de los glomérulos³.

Proteínas fibrilares del amiloide. Son diferentes dependiendo del tipo de proteína precursora. Son normales en la población (cadenas ligeras de inmunoglobulinas, prealbúmina, hormonas polipeptídicas, etc.), y no se conoce cuál es el mecanismo por el que se vuelven amiloidogénicas. Estas proteínas presentan unas características comunes fisicoquímicas que les hacen tener las propiedades amiloideas. Aunque las moléculas precursoras intactas completas pueden ocasionalmente formar las fibrillas de amiloide *in vivo*, generalmente están constituidas por fragmentos que han sufrido una escisión parcial proteolítica. Hasta la fecha, se han reconocido al menos 21 proteínas diferentes como agentes causales de enfermedades amiloideas⁴.

Componentes de la matriz extracelular. Formados principalmente por glucosaminoglucanos como heparán sulfato y dermatán sulfato, unidos de forma no covalente a las fibrillas. Su función no está clara, pero parece que tienen una acción fibrillogénica sobre determinadas proteínas precursoras de las fibrillas de amiloide.

Correspondencia:

Sara B. Álvarez-Ruiz. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid. España. agarcia@aedv.es

Recibido el 28 de julio de 2004.

Aceptado el 27 de septiembre de 2004.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular en los órganos y tejidos de una serie de proteínas fibrilares, no relacionadas bioquímicamente entre sí, con unas características comunes que incluyen la birrefringencia verde manzana con la luz polarizada, previa tinción con rojo Congo, y la configuración en hoja plegada β -laminar por difracción de rayos X⁵⁻⁹. Existen muchas clasificaciones de las amiloidosis. Clásicamente se han clasificado según el cuadro clínico¹⁰ como se describe en la tabla 1. Si el depósito de amiloide afecta a muchos órganos se denomina amiloidosis sistémica, y si se localiza en un único tejido se denomina amiloidosis localizada o limitada a un órgano. Recientemente la tendencia es a clasificarlas según la naturaleza de las proteínas precursoras de las proteínas fibrilares del amiloide^{4,11} (tabla 2), más que por sus características clinicopatológicas.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA AMILOIDOSIS SEGÚN LA ENFERMEDAD

<i>Cuadro clínico</i>	<i>Amiloide</i>
Amiloidosis sistémica asociada a una discrasia de células plasmáticas	AL
Primaria (discrasia oculta)	AL
Asociada a mieloma	AA
Amiloidosis sistémica asociada a enfermedades crónicas secundaria o reactiva	β_2 -microglobulina
Asociada a hemodiálisis	Diversos tipos
Heredofamiliares	

Tomada de Iglesias Díez et al¹⁰.

El patrón de depósito de amiloide, y por tanto la sintomatología, se correlaciona con el tipo de proteína precursora que, a su vez, depende de la enfermedad subyacente.

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LAS AMILOIDOSIS SEGÚN LA PROTEÍNA AFECTADA

<i>Proteína del amiloide</i>	<i>Precursor</i>	<i>Distribución</i>	<i>Tipo</i>	<i>Síndromes o tejidos afectados</i>
A β	Proteína precursora A β	Localizada	Adquirida	Enfermedad de Alzheimer esporádica, edad
		Localizada	Hereditaria	Amiloidosis cerebral angiopática
APrP	Proteína príon	Localizada	Adquirida	ECJ esporádica
		Localizada	Hereditaria	ECJ familiar, EGSS, IFF
ABri	Proteína precursora ABri	¿Localizada o sistémica?	Hereditaria	Demencia familiar británica
ACys	Cistatina C	Sistémica	Hereditaria	Angiopatía cerebral amiloidótica hereditaria islandesa
A β 2M	β_2 -microglobulina	Sistémica	Adquirida	Hemodiálisis crónica
AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas	Sistémica o localizada	Adquirida	Amiloidosis primaria, asociada a mieloma
AA	Amiloide sérico A	Sistémica	Adquirida	Secundaria a infecciones o inflamaciones crónicas o fiebres periódicas hereditarias (FMF, RFNT, SHID, UFF, SMW)
ATTR	Transtiretina	Sistémica	Hereditaria	Prototipo PAF
		Sistémica	Adquirida	Corazón senil, vasos
AApoAI	Apolipoproteína AI	Sistémica	Hereditaria	Hígado, riñón, corazón
AApoAII	Apolipoproteína AII	Sistémica	Hereditaria	Riñón, corazón
AGel	Gelsolina	Sistémica	Hereditaria	Amiloidosis hereditaria finlandesa
ALys	Lisozima	Sistémica	Hereditaria	Riñón, hígado, bazo
AFib	Cadena fibrinógeno A α	Sistémica	Hereditaria	Riñón

Nota: Las siguientes proteínas pueden también producir amiloidosis: cadenas pesadas de inmunoglobulinas, calcitonina, polipéptido amiloide insular, factor natriurético atrial, insulina, lastaderina, queratoepitelina y la proteína amiloidea danesa.

ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; EGSS: enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; IFF: insomnio fatal familiar; FMF: fiebre mediterránea familiar; RFNT: receptor del factor de necrosis tumoral (síndrome periódico asociado); SHID: ???; UFF: urticaria familiar al frío; SMW: síndrome de Muckle-Wells; PAF: polineuropatía amiloidótica familiar.

Tomada de Merlini y Bellotti⁴.

AMILOIDOSIS SISTÉMICA ASOCIADA A DISCRASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

La amiloidosis sistémica asociada a discrasia de células plasmáticas incluye dos tipos: primaria y asociada a mieloma múltiple. Existe una gran superposición entre ambas formas en la literatura médica. Realmente son parte de un mismo espectro. Es útil diferenciarlas, por el valor pronóstico que de ello se deriva.

Primaria. Se encuentra relacionada con una discrasia de células plasmáticas oculta. Con frecuencia existe una población aumentada de células plasmáticas en la médula ósea, pero no cumplen criterios de mieloma múltiple. No está claro si estos pacientes lo desarrollarán o no.

Asociada a mieloma múltiple. Se da en aproximadamente el 5 al 15 % de los pacientes con mieloma múltiple¹².

Patogenia

Parece claro que las proteínas precursoras del amiloide AL son cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales enteras y/o sus fragmentos (principalmente la región variable aminoterminal) procedentes de una proliferación clonal de células plasmáticas. En la amiloidosis AL, la sustitución de los aminoácidos en posiciones específicas de la región variable desestabiliza potencialmente las cadenas ligeras y aumenta el riesgo de hacerse amiloidóticas. La mayor parte de las veces, este componente es detectado en sangre u orina, siendo la inmunofijación el patrón de referencia¹³. En el 15 % de los pacientes con amiloidosis primaria no se detecta una proteína monoclonal. Esto se explica porque algunas de las proteínas amiloidogénicas están compuestas sólo por fragmentos de 6 a 12 kDa o más pequeñas, a veces sin ninguna secuencia de la región constante, por lo que no pueden ser detectadas por los antisueros policlonales anticadena ligera en estudios inmunohistoquímicos o inmunofluorescentes¹⁴. En estos pacientes se podrían aplicar otras técnicas como la nefelometría¹⁵, Southern blot o reacción en cadena de la polimerasa¹⁶.

La proporción de cadenas ligeras que componen el amiloide suele ser en condiciones normales 3/1 λ/κ y en el mieloma múltiple la proporción suele ser 2/3.

Manifestaciones clínicas

Presenta un leve predominio en varones, afecta fundamentalmente a edades avanzadas y es excepcional que se manifieste antes de los 40 años. Prácticamente puede afectar a todos los órganos del individuo excepto el cerebro. Típicamente afecta a lengua, cora-

TABLA 3. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA AMILOIDOSIS SISTÉMICA

Proteinuria (más frecuente en el amiloide AA)
Síndrome del túnel carpiano, frecuentemente bilateral
Miocardiopatía, resistente a las terapias, con diferentes defectos de la conducción
Pericarditis
Diarrea, estreñimiento, malabsorción
Hipertensión
Neuropatía periférica
Disfunción autonómica (hipotensión postural, impotencia)
Artritis, especialmente en las articulaciones grandes
Esplenomegalia
Infiltrados en las glándulas endocrinas
Dificultad para tragar
Hallazgos inespecíficos (fatiga, dolor de cabeza, parestesias, edema, pérdida de peso)

Tomada de Braun-Falco et al¹⁸.

zón, tracto gastrointestinal, esqueleto, músculo liso, ligamentos del carpo, nervios y piel¹⁷ (tabla 3).

Los síntomas iniciales de presentación son inespecíficos, y es muy difícil el diagnóstico en esta fase. En un estudio de 229 pacientes con amiloidosis primaria la debilidad o fatiga y la pérdida de peso fueron los síntomas iniciales más frecuentes¹⁹. Pueden preceder al diagnóstico histológico incluso en varios años. En cuanto a los síntomas sistémicos, el síndrome del túnel carpiano se presenta hasta en el 25 % de los casos y suele ser rebelde al tratamiento.

Las alteraciones renales son frecuentes, hasta en el 50 %, y son una posible causa de muerte. El depósito se produce, sobre todo, en los glomérulos, aunque también aparecen en los túbulos. El hallazgo más frecuente es la proteinuria, que provoca un cuadro de síndrome nefrótico, y secundariamente edema e hipoalbuminemia. La mayor pérdida de proteínas tiene lugar en áreas de la membrana basal donde ha penetrado el amiloide rompiendo el epitelio²⁰. La insuficiencia renal se da en grados variables, pero son raras la insuficiencia renal progresiva y la hipertensión arterial.

La afectación cardíaca produce la muerte de hasta el 40 % de pacientes con amiloidosis sistémica¹⁹. El depósito se produce sobre todo en el miocardio, aunque también en el endocardio y el pericardio. La insuficiencia cardíaca congestiva habitualmente es progresiva y de rápida instauración. Puede precederse de alteraciones en el electrocardiograma asintomáticas. Un dato peculiar de la amiloidosis cardíaca es el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca tras la utilización de bloqueantes del calcio. Otras manifestaciones menos frecuentes son las arritmias, la angina, el infarto o la hipotensión ortostática, que se pueden producir por infiltración cardíaca²¹⁻²³. La combinación de hipertrofia de la pared ventricular, acompañada de un patrón electrocardiográfico de bajo voltaje es muy característica de la amiloidosis cardíaca.



Fig. 1.—Indentaciones en los bordes laterales de la lengua en paciente con amiloidosis sistémica asociada a mieloma múltiple.

También se ve afectado el tracto gastrointestinal pudiéndose producir una hemorragia gastrointestinal, malabsorción, diarrea, ulceraciones, etc. Las alteraciones del sistema nervioso periférico producen principalmente una neuropatía periférica²⁴, simétrica, con extensión de distal a proximal. Suele ser sensitiva, y con menor frecuencia aparece una neuropatía motora. La afectación se produce sobre todo en los miembros inferiores. Puede acompañarse de una neuropatía autonómica con producción de hipotensión ortostática, diarrea (por alteración de la motilidad gastrointestinal) e impotencia, entre otras. No hay afectación del sistema nervioso central.

La hepatosplenomegalia es secundaria al depósito en bazo e hígado de amiloide, aunque la insuficiencia cardíaca también contribuye a su aparición. La hepatomegalia se observa en el 50 % y la esplenomegalia en menos del 10 %. Es raro que se produzcan alteraciones bioquímicas, aunque con frecuencia la alteración de la función esplénica (hipoesplenismo) se manifiesta por la presencia de cuerpos de Howell-Jolly en el frotis de sangre periférica del 24 % de los enfermos. La linfadenopatía aparece en el 10 % de los pacientes.

La afectación del aparato respiratorio se produce por depósitos en tráquea y bronquios que pueden llegar a provocar signos y síntomas de obstrucción. Estas alteraciones, en ocasiones, son visibles en las pruebas de imagen radiológicas. Por lo general son asintomáticas. La amiloidosis pleural y la afectación pulmonar son raras. Si aparece disnea o derrame pleural suele ser por insuficiencia cardíaca.

Las alteraciones analíticas son diversas y coinciden con los hallazgos descritos en la discrasia de células plasmáticas con paraproteinemia y elevación de la β_2 -microglobulina en suero.

En los enfermos con amiloidosis sistémica con discrasia de células plasmáticas se han hallado numerosas alteraciones cromosómicas en las células plasmáticas de la médula ósea, incluyendo trisomía de varios cromosomas (7, 9, 11, 18 y X) y monosomía del cromosoma 18, al igual que sucede en el mieloma múltiple y en la gammapatía monoclonal de significado incierto²⁵. Pueden producirse alteraciones de la coagulación, por déficit del factor X, coagulación intravascular diseminada o fibrinólisis.

Otras manifestaciones de afectación sistémica son claudicación intermitente de miembros inferiores o mandíbula, alteraciones de las glándulas suprarrenales con hipoadrenalismo (hipotensión, hiponatremia), hipotiroidismo (10-20 %), alteraciones de las cuerdas vocales (ronquera y voz apagada), etc.

Las alteraciones cutaneomucosas y de partes blandas se producen en aproximadamente del 21 al 40 % de los casos y con frecuencia son el primer signo de la enfermedad, y son útiles para el diagnóstico precoz. La púrpura, petequias y equimosis son las más habituales; aparecen sobre la piel normal o clínicamente afectada con un tamaño variable. Se producen de forma espontánea o favorecidas por mínimos traumatismos o maniobras de Valsalva. Las localizaciones más frecuentes son los párpados (ojos de mapache), región periorbitaria, axilas, ombligo, área genital, ingles, región submamaria y cuello. Se cree que son consecuencia del depósito de amiloide en la pared de los vasos²⁶, lo que produciría fragilidad, y de una coagulopatía²⁷.

La macroglosia se produce en el 19 % de los pacientes con amiloidosis sistémica primaria y en el 32 % de la asociada a mieloma múltiple¹⁹. La lengua está aumentada de tamaño por el depósito del amiloide, generalmente de forma difusa, apareciendo una superficie lisa o abollonada con pápulas, placas o nódulos. Se suelen producir indentaciones en los bordes laterales²⁸ (fig. 1). Suelen formarse lesiones hemorrágicas y, en ocasiones, ampollosas. En algunos casos se describe disfagia y disfonía y rara vez engrosamiento de encías y macroqueilia.

Las pápulas, placas y nódulos con aspecto céreo son las lesiones más características. Se presentan aisladas o con tendencia a confluir formando grandes masas. Presentan un color similar a la piel normal o algo amarillentas. El tamaño es muy variable, desde una cabeza de alfiler a varios centímetros y habitualmente son asintomáticas. La superficie es lisa, son aplanadas y con frecuencia presentan un componente hemorrágico en superficie (fig. 2). Se localizan en las flexuras: párpados, retroauricular, cuello (donde a veces adoptan una morfología tipo pelagroide)²⁹, axilas, región inguinal y anogenital (donde pueden semejar condilomas)³⁰⁻³² (fig. 3), área central de la cara (donde a veces confluyen y pueden dar lugar a una facies leonina) y labios. También se ha descrito afectación de los conductos auditivos externos³³, vulva (simulando un



Fig. 2.—Lesiones maculopapulosas de aspecto céreo con hemorragia en superficie.



Fig. 3.—Lesión amiloidea similar a un condiloma.

carcinoma vulvar)³⁴, pubis³⁵ o infiltración cérea de palmas y cara palmar de dedos^{36,37}. Otras lesiones cutáneas menos frecuentes se describen en la tabla 4.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y la confirmación histológica al observar el amiloide en el órgano afectado. El amiloide, con la tinción de hematoxilina-eosina, aparece como una sustancia amorfa, eosinofílica, rosada, de aspecto hialino y homogénea (fig. 4). El depósito se realiza fundamentalmente en la pared de los vasos sanguíneos en la dermis y tejido

TABLA 4. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DESCRITAS MENOS FRECUENTEMENTE EN LA AMILOIDOSIS SISTÉMICA ASOCIADA A DISCRASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Lesiones esclerodermiformes ^{29,37-39}
Induración de las manos y tumefacción eritematosa palmodigital ⁴⁰
Lesiones ampollas ⁴¹⁻⁴⁹
Alopecia parcheada o difusa ⁵⁰⁻⁵²
Alteraciones ungueales en uñas de manos y pies ^{5,53-60}
Paroniquia crónica ⁴⁰
Nódulos quísticos múltiples ⁶¹
Cutis laxa adquirida ⁶²⁻⁶⁴
Alteraciones pigmentarias
Tumefacción submandibular (aumento de partes blandas) ⁶⁵
<i>Shoulder pad sign</i> (depósitos de amiloide en los tejidos blandos alrededor de los hombros) ⁶⁶
Vasculitis necrosante en las arterias de pequeño y mediano calibre de muchos órganos ⁶⁷
Amiloidosis con xantomas ⁶⁸⁻⁷¹ (fig. 6)

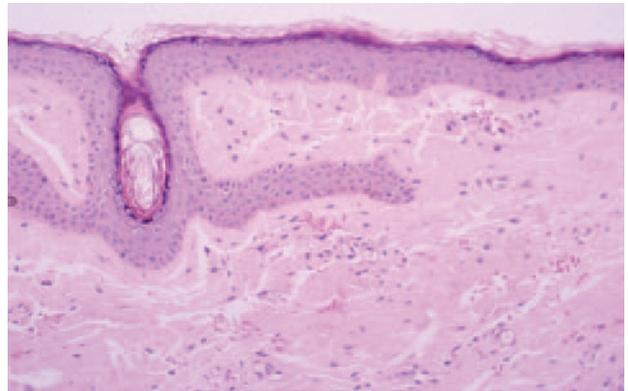


Fig. 4.—Aspecto del amiloide. (Hematoxilina-eosina, ×40.)

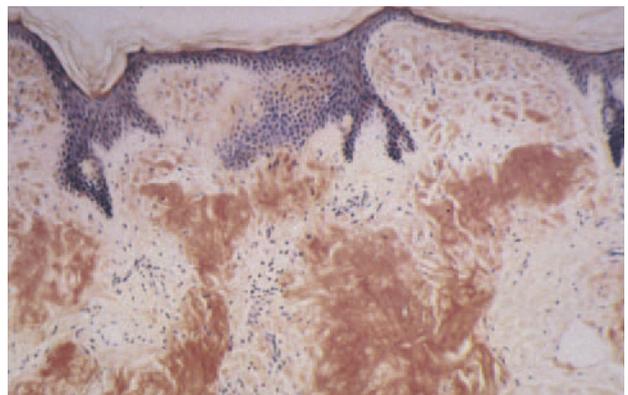


Fig. 5.—Tinción rojo Congo (×50).

subcutáneo, y a veces también alrededor de glándulas eccrinas y adipocitos. La tinción con rojo Congo (fig. 5) es muy específica y produce una coloración rojo ladrillo, que adquiere un color verde manzana al



Fig. 6.—Xantelasmas en amiloidosis.

observarse con luz polarizada. Otras tinciones son tioflavina, metilvioleta, cristal violeta, ácido peryódico de Schiff diastasa, rojo sirio, rojo pagoda, dylon, etc. Además de las tinciones anteriormente expuestas se pueden utilizar técnicas de inmunofluorescencia indirecta e inmunohistoquímica. Otras técnicas incluyen análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas^{72,73} o *Western blot*⁷⁴ que, utilizando grasa de la pared abdominal o biopsias de tejidos, determinan el tipo de amiloide. Más recientemente, se emplean la espectrometría de masa o el análisis de la secuencia de aminoácidos para la caracterización del depósito proteico según el tipo de amiloide^{75,76}.

La utilidad de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de grasa abdominal en el diagnóstico de la amiloidosis sistémica fue descrita originalmente en 1973 por Westermarck y Stenkvis⁷⁷ y posteriormente otros investigadores⁷⁸⁻⁸⁰ la han establecido como una técnica útil para el diagnóstico. La PAAF de grasa abdominal de piel clínicamente normal con aguja fina es un método muy sensible^{81,82}, sencillo y mínimamente invasivo. Presenta una sensibilidad: del 72 al 95 % en las amiloidosis sistémicas asociadas a discrasias de células plasmáticas⁸³. Su práctica es útil cuando existe un alto índice de sospecha clínica y no se puede obtener una biopsia de los órganos afectados. La biopsia de piel aparentemente sana del antebrazo, incluyendo tejido subcutáneo, detecta la presencia de amiloide en aproximadamente del 40 al 55 % de las amiloidosis AL⁸⁴. Huang et al⁸⁵ consideran que la biopsia cutánea es más sensible que la PAAF de grasa abdominal, pues en algunos casos el amiloide se localiza en la dermis y no en la grasa subcutánea.

Las técnicas de gammagrafía utilizando el componente amiloide P sérico humano marcado con yodo-123, yodo-131 o tecnecio-99m, permiten localizar los depósitos de amiloide en el organismo. Se pueden utilizar en los diferentes tipos de amiloidosis. Existe escasa correlación entre la cantidad de amiloide depositado y el grado de alteración funcional en el órgano correspondiente. Sirven para valorar la respuesta al tratamiento⁸⁶.

Evolución

Las amiloidosis sistémicas con discrasia de células plasmáticas, en general, son las que presentan el peor pronóstico. Este depende fundamentalmente del grado de extensión y de la afectación producida por el amiloide. La presencia de insuficiencia cardíaca está asociada con el peor pronóstico y la afectación neurológica al mejor. Las causas más frecuentes de muerte son la cardíaca y la renal. La supervivencia de 810 pacientes con amiloidosis primaria fue del 51 % en un año, 16 % a los 5 años y 4,7 % a los 10 años⁸⁷. Recientemente, con métodos terapéuticos actuales, se consiguen supervivencias mayores. Ocasionalmente se han descrito supervivencias de más de 10 años⁸⁸.

Tratamiento

Se ha utilizado la quimioterapia para reducir las células productoras de cadenas ligeras productoras de amiloide^{16,89,90}. Entre los citostáticos empleados están melfalán, adriamicina, azatioprina, vincristina y ciclofosfamida, que se usan en monoterapia o en diferentes combinaciones. En la mayoría de los tratamientos se añaden esteroides tópicos. La yododesoxirrubicina moviliza los depósitos de AL, aunque no parece aumentar la supervivencia⁹¹. En pacientes menores de 70 años con mieloma múltiple y amiloidosis asociada se puede realizar quimioterapia intensiva y posterior trasplante autólogo de células madre⁹²⁻⁹⁵.

Otras terapéuticas en experimentación son las inmunotoxinas dirigidas contra los precursores de las células plasmáticas amiloidogénicas^{96,97} y los anticuerpos contra la región variable de la cadena ligera^{91,98}. El tratamiento sintomático es fundamental, pudiéndose utilizar hemodiálisis y trasplante cardíaco⁹⁹ o renal.

AMILOIDOSIS SISTÉMICA SECUNDARIA O REACTIVA

La amiloidosis sistémica secundaria o reactiva está asociada a muchas enfermedades, generalmente sistémicas inflamatorias crónicas o agudas recurrentes. Entre ellas, existen numerosas dermatosis descritas en la tabla 5, destacando la psoriasis¹⁰⁰⁻¹⁰⁴. En esta última, son más frecuentes en los casos de larga evolución, la psoriasis pustulosa y sobre todo en la artropatía psoriásica. Se han relacionado los retinoides con la amiloidosis en psoriasis como agentes capaces de movilizar el amiloide. La amiloidosis secundaria se suele diagnosticar como consecuencia del daño tisular en otros tejidos, ya que la afectación cutánea evidente es rara.

Patogenia

La proteína precursora de la proteína fibrilar del amiloide es una proteína sérica denominada amiloide

A sérico (AAS). Se sintetiza principalmente en los hepatocitos y se comporta como un reactante de fase aguda en la población sana, que se produce en respuesta a la inflamación. Se conocen varias proteínas AAS. En humanos, los depósitos de amiloide AA están constituidos por fragmentos de al menos cinco tipos moleculares diferentes¹⁰⁸. El mecanismo patogénico de formación del amiloide AA a partir de AAS no está claro.

Manifestaciones clínicas

La sintomatología es consecuencia del depósito de amiloide en los diferentes tejidos, sobre todo los riñones, hígado, bazo y suprarrenales. Es similar a la amiloidosis AL, pero con mayor frecuencia de afectación renal (tabla 3). La afectación cardíaca raramente es sintomática, pero a menudo se encuentran depósitos en autopsias. Las glándulas suprarrenales se ven afectados en un tercio de los casos, aunque por lo general no se produce alteración de la función.

Las lesiones cutaneomucosas son excepcionales. Brownstein y Helwig⁵⁸ revisaron 100 casos de amiloidosis AA y ninguno de los pacientes presentaba lesiones cutáneas. Se han descrito petequias y otras lesiones purpúricas en tronco y extremidades⁸⁴. Habitualmente no presentan macroglosia y las lesiones ampollosas son excepcionales¹⁰⁹ (fig. 7). También se ha descrito aumento de partes blandas en piernas (amiloidomas)¹¹⁰ y alopecia⁸⁴.

Diagnóstico

Se pueden utilizar las mismas técnicas que en el amiloide AL para demostrar el material amiloide en los órganos con sospecha clínica. La PAAF con posterior tinción con rojo Congo es menos sensible, ya que es positiva en aproximadamente el 66 % de los casos⁸¹, aunque es el método más sensible para el diagnóstico. La biopsia cutánea de piel aparentemente normal y tinción con rojo Congo es positiva en aproximadamente el 50 %⁸⁴. El amiloide se localiza predominantemente en dermis profunda, alrededor de vasos, anejos y adipocitos. Es raro ver amiloide en la dermis superficial y media^{37,111}. El aspecto del amiloide es similar al del amiloide AL, aunque la cantidad suele ser menor (fig. 8).

Pronóstico

Esta forma de amiloidosis tiene mal pronóstico, si bien depende principalmente de la enfermedad subyacente. Con frecuencia tiene una evolución fatal (media de vida desde el diagnóstico de 4-5 años). La causa más frecuente de muerte es la insuficiencia renal. En un estudio de 80 pacientes seguidos durante largos períodos se sugería que aquellos con un nivel menor de 10 mg/l de proteína AAS tenían una supervivencia mayor que los individuos con niveles superiores¹¹².

TABLA 5. DERMATOSIS ASOCIADAS A AMILOIDOSIS SECUNDARIA

Psoriasis
Hidrosadenitis supurativa
Acné conglobata
Infecciones crónicas de piel
Lepra lepromatosa
Úlceras venosas ¹⁰⁵
Paniculitis nodular no supurativa
Epitelioma basocelular gigante ulcerado o metastásico ¹⁰⁶
Epidermolisis bullosa distrófica o adquirida ¹⁰⁷
Displasia ectodérmica anhidrótica ligada a X
Esclerodermia
Dermatomiositis
Lupus eritematoso sistémico



Fig. 7.—Lesión ampollosa en amiloidosis secundaria.

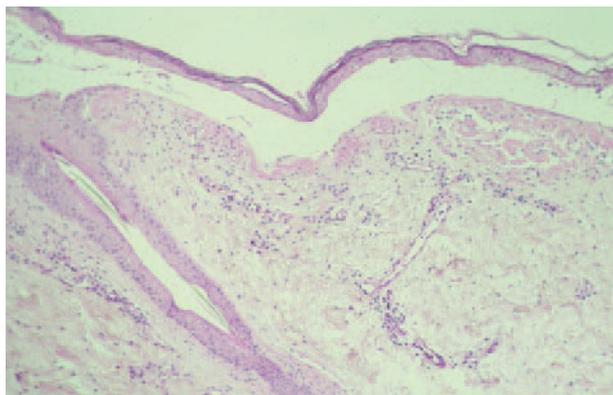


Fig. 8.—Amiloidosis secundaria con ampolla. (Hematoxilina-eosina, x50.)

Tratamiento

El tratamiento principal es el de la enfermedad subyacente. Existen numerosos trabajos en la literatura médica en los que desaparece la amiloidosis sistémica

secundaria tras el tratamiento de la enfermedad que lo produce⁸⁹. El tratamiento de la amiloidosis secundaria a enfermedades reumatológicas con agentes alquilantes quimioterápicos mejora la afectación renal y mejora la supervivencia¹¹³. No existe un tratamiento realmente eficaz. Se ha utilizado el dimetilsulfóxido, que es útil en la afectación renal, se cree que por sus propiedades antiinflamatorias⁵. La colchicina mejora la función renal en pacientes con artropatía psoriásica. Al igual que en la amiloidosis sistémica asociada a discrasia de células plasmáticas, es fundamental el tratamiento sintomático y de soporte.

AMILOIDOSIS SISTÉMICA ASOCIADA A HEMODIÁLISIS

Suele aparecer asociada a hemodiálisis crónica (generalmente más de 8 años). Dado que afecta sobre todo a articulaciones de forma aparentemente exclusiva se la suele incluir en las amiloidosis localizadas. Sin embargo, se ha descrito también la afectación de otros órganos^{114,115} como corazón, mucosa intestinal, lengua, piel, etc.

Patogenia

La proteína precursora de la proteína fibrilar del amiloide es la β_2 -microglobulina¹¹⁶, que se corresponde con el fragmento constante de la cadena β de la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. Está siendo constantemente eliminada a partir de las membranas celulares al torrente sanguíneo. Se filtra en el glomérulo renal y se reabsorbe en el túbulo proximal donde es catabolizada. Estos pacientes presentan niveles altos de β_2 -microglobulina que no es eliminada por las membranas de celulosa o cuprofano de la diálisis. No se sabe por qué las membranas de celulosa pueden favorecer el depósito, pero parece que resultan menos porosas que las membranas sintéticas actuales. Sin embargo, todavía existen muchos aspectos que no están claros, ya que muchos pacientes en diálisis y con concentraciones elevadas nunca presentan amiloidosis, por lo que deben participar otros factores.

Clínica

El amiloide se puede depositar en varios tejidos, como el perineural, periarticular, en las articulaciones, piel, hígado, bazo, mucosa intestinal, corazón, riñón, próstata, vasos sanguíneos, etc. Su expresión clínica suele ser bastante limitada, afectando generalmente las estructuras osteoarticulares¹¹⁷. Se afectan, sobre todo, la membrana sinovial, cápsula articular y discos intervertebrales. Los síntomas más frecuentes son el síndrome del túnel carpiano y la artropatía amiloidea.

Las manifestaciones cutáneas son muy raras. Se han descrito dedos de las manos amigados^{36,118}, lesiones papulosas liquenoides en el tronco y brazos¹¹⁹ y masas glúteas dolorosas¹²⁰. Las lesiones en la lengua suelen corresponder a nódulos de tamaños variables y consistencia firme, sin macroglosia¹²¹. Se trata de lesiones localizadas o difusas por toda la lengua. Es frecuente la alteración del gusto y la dificultad en la movilidad. Matsuo et al¹²² describieron 8 casos de amiloidosis en lengua en 472 hemodializados.

Tratamiento

El cambio de las membranas de la diálisis por membranas sintéticas muy permeables y/o dializados ultrapuros mejora la sintomatología. El trasplante de riñón detiene la progresión de la enfermedad y mejora las manifestaciones clínicas osteoarticulares, pero probablemente no hace desaparecer los depósitos ya instaurados.

AMILOIDOSIS SISTÉMICAS HEREDOFAMILIARES

Son un grupo de amiloidosis muy variado en los cuales una proteína mutante actúa como precursora para formar las fibrillas de amiloide. Existen muchas formas y son poco frecuentes. Suelen manifestarse en la edad media de la vida. Con frecuencia afectan a grupos étnicos (amiloidosis sistémica heredo-familiar tipo finlandés, tipo portugués, etc.). Generalmente son autosómicas dominantes, limitadas a un órgano y rara vez presentan manifestaciones cutáneas.

Patogenia

Las proteínas precursoras son mutaciones de proteínas normales plasmáticas. La más frecuente es la transtiretina⁶⁵, que es la proteína de transporte de la tiroxina y de la proteína de unión a retinol¹²³. Otras son la apolipoproteína AI, gelsolina, α -fibrinógeno, li-sozima, cistatina C, etc. Se conocen más de 50 sustituciones diferentes de aminoácidos en la transtiretina que pueden causar amiloidosis familiar, sobre todo de formas predominantemente neuropáticas. En estos casos, se ha visto que el trasplante de hígado (lugar de síntesis de la transtiretina) es capaz de hacer desaparecer la proteína mutante de la sangre y mejora las manifestaciones clínicas. No está claro qué sucede a largo plazo.

Manifestaciones clínicas

Clásicamente se dividen en formas predominantemente neuropáticas, formas predominantemente nefropáticas y formas predominantemente cardiomiopáticas. También puede haber depósito en otros tejidos. Las manifestaciones clínicas tienden a ser similares

para cada mutación de una determinada proteína precursora. La macroglosia no es excepcional.

En este apartado destaca la fiebre mediterránea familiar y el síndrome de Muckle-Wells dado que presentan manifestaciones cutáneas.

Fiebre mediterránea familiar

La fiebre mediterránea familiar, también denominada poliserositis familiar paroxística tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. A veces existe historia familiar o antecedentes de consanguinidad en familiares. Afecta sobre todo a judíos sefarditas (50 % de los casos), armenios, árabes y turcos.

Recientemente, se ha localizado y clonado el gen¹²⁴ denominado *MEFV*, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 16 y codifica una proteína de 781 aminoácidos denominada pirina (o marenostrina) expresada en los neutrófilos. Se piensa que la pirina puede inhibir la transcripción nuclear de promotores de la inflamación, aunque la patogenia no está clara. La sintomatología¹²⁵⁻¹²⁷ se inicia sobre todo en la infancia, con brotes autolimitados recurrentes de fiebre intermitente que duran 1 o 2 días, acompañados de leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación y poliserositis (peritonitis, pleuritis, pericarditis y sinovitis).

Las alteraciones cutáneas más características, casi patognomónicas¹²⁸⁻¹³⁰, son lesiones tipo erisipela en piernas y pies que producen dolor, calor, edema y eritema intensos en la porción más distal de los miembros inferiores. Son placas de bordes bien definidos con un tamaño de 15 a 50 cm. Pueden ser desencadenadas por esfuerzos físicos y ceden de forma espontánea en 48 a 72 h con reposo. También se han descrito relacionados con la fiebre mediterránea familiar, urticaria, púrpura de Schönlein-Henoch^{127,131}, pioderma, nódulos subcutáneos, lesiones ampollas, celulitis neumocócica, edema angioneurótico y púrpura inespecífica.

Puede acompañarse en el 25 % de los casos de amiloidosis renal, que generalmente se manifiesta bastantes años después de la aparición y repetición de los episodios de fiebre. El depósito de amiloide es AA¹³² y realmente es una complicación de los episodios recurrentes, más que una característica del cuadro. Es la causa más frecuente de muerte en estos pacientes.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, ya que no existe ningún marcador bioquímico o serológico^{125,133}. Recientemente, las técnicas de genética molecular son capaces de determinar mutaciones del gen *MEFV*, que se puede confirmar molecularmente en los casos de sospecha clínica y detectar individuos con riesgo¹³⁴.

El tratamiento de elección es la colchicina^{135,136} que previene el desarrollo de la amiloidosis, el deterioro de la función renal y disminuye la frecuencia de los brotes. El interferón α inyectado al inicio de los brotes parece ser que los alivia.

Síndrome de Muckle-Wells

Este síndrome fue descrito en 1962 por Muckle y Wells¹³⁷ en una familia con nueve miembros afectados. La mayoría tienen herencia autosómica dominante, pero hay casos descritos de penetrancia incompleta y formas esporádicas. Recientemente se ha localizado el *locus* responsable de la enfermedad en el cromosoma 1q44¹³⁸. El síndrome de Muckle-Wells se debe a mutaciones en el gen *CIAS1*¹³⁹, que codifica una proteína llamada criopirina. Esta enfermedad es alélica con el síndrome CINCA¹⁴⁰ y el síndrome autoinflamatorio familiar por frío¹⁴¹.

La sintomatología¹⁴²⁻¹⁴⁵ se caracteriza por brotes de lesiones habonosas de tipo urticaria, evanescentes y recurrentes desde la infancia que duran unas horas, que son habitualmente asintomáticas. No responden a los antihistamínicos y representan casi siempre el signo más precoz. Estos brotes suelen acompañarse de fiebre, escalofríos, malestar general, dolor en extremidades, artralgias y artritis. Con el tiempo puede aparecer sordera progresiva nerviosa perceptiva y amiloidosis multiorgánica AA, sobre todo renal, que con frecuencia lleva a la insuficiencia renal y a la muerte. No obstante, existen formas incompletas sin afectación renal o sordera.

AMILOIDOSIS NODULAR

Aunque no es una amiloidosis sistémica sino localizada, por su composición comentaremos también sus características. Está compuesta por depósitos de amiloide que contienen cadenas ligeras de inmunoglobulinas, especialmente cadenas λ . Parece que el amiloide se produce localmente por las células plasmáticas del infiltrado, y no en las de la médula ósea. El mecanismo por el cual las células plasmáticas sintetizan localmente el amiloide es desconocido¹⁴⁶. Los depósitos de amiloide son indistinguibles de los de las amiloidosis sistémicas asociadas a discrasia de células plasmáticas.

Estudios de reordenamiento genético han confirmado la clonalidad de las células plasmáticas productoras de amiloide en las lesiones cutáneas, pero no en las células plasmáticas de la médula ósea, sugiriendo que se trate de un plasmocitoma extramedular¹⁴⁷. Sin embargo, Inazumi et al¹⁴⁸ caracterizaron la proteína fibrilar del amiloide y comprobaron que era policlonal sugiriendo que, al menos en este caso, el depósito nodular de amiloide era de origen reactivo y no neoplásico.

Manifestaciones clínicas

Es la forma menos frecuente de las amiloidosis cutáneas. Afecta más a las mujeres (2/1) en la sexta y séptima décadas de la vida. Clínicamente es indistin-

guible de la afectación nodular de las amiloidosis sistémicas. Dado que en ocasiones se asocia a discrasia de células plasmáticas, algunos casos pudieran corresponder a formas localizadas cutáneas sin evidencia de afectación sistémica, que posteriormente pudieran extenderse a otros órganos³². Se presentan como un nódulo o nódulos subcutáneos¹⁴⁹⁻¹⁵¹ eritematosos amarillentados, de aspecto céreo y consistencia firme. El número y el tamaño son variables, generalmente entre 1-3 cm. Con frecuencia presentan telangiectasias y hemorragia (púrpura) en superficie; a veces en el centro se aprecia atrofia. La localización es variable apareciendo en cara, extremidades, tronco y genitales y lengua^{152,153}. Las lesiones son asintomáticas. Generalmente la evolución es benigna durante años, pero a veces existe progresión de lesiones nodulares localizadas a amiloidosis sistémica (menos del 15 %) o aparece una paraproteinemia^{58,154}. Por ello, es conveniente realizar estudios de inmunoglobulinas, radiografía y médula ósea para descartar paraproteinemia o enfermedad sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Haematol*. 1995;32:45-59.
- Tennent GA, Lovat LB, Pepsy MB. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:4299-303.
- Dyck RF, Evans DJ, Lockwood CM, Rees AJ, Turner D, Pepys MB. Amyloid P-component in human glomerular basement membrane: abnormal patterns of immunofluorescent staining in glomerular disease. *Lancet*. 1980;2:606-9.
- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349:583-96.
- Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:1-16.
- Hawkins PN. The diagnosis, natural history and treatment of amyloidosis. *J R Coll Physicians London*. 1997;31:552-60.
- Stevens FJ, Kisilevsky R. Immunoglobulin light chains, glycosaminoglycans, and amyloid. *Cell Mol Life Sci*. 2000;57:441-9.
- Buxbaum JN, Tagoe CE. The genetics of the amyloidoses. *Annu Rev Med*. 2000;51:543-69.
- Picken MM. The changing concepts of amyloid. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:38-43.
- Iglesias Díez L, Guerra Tapia A, Ortiz Romero PL. Amiloidosis sistémicas. En: *Tratado de Dermatología*. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2004. p. 235-7.
- Westermarck P, Araki S, Benson MD. Nomenclature of amyloid fibril proteins. *Amyloid. Int J Exp Clin Invest*. 1999;6:63-6.
- Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses. *N Engl J Med*. 1980;302:1283-92.
- The International myeloma working group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121:749-57.
- Buxbaum J. Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition. *Hematol Oncol Clin*. 1992;6:323-46.
- Abraham RS, Katzmán JA, Clark RJ, Bradwell AR, Kyle RA, Gertz MA. Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. *Am J Clin Pathol*. 2003;119:274-8.
- Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic developments. *Br J Haematol*. 1997;99:245-56.
- Isobe T, Osserman EF. Patterns of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulins and Bence Jones proteins. *N Engl J Med*. 1974;290:473-7.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. The amyloidoses. En: *Dermatology*. Berlin: Springer-Verlag, 2000. p. 1278-88.
- Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc*. 1983;58:665-83.
- Von Gise H, Mikeler E, Gruber M, Christ H, Bohle A. Investigations on the cause of the nephrotic syndrome in renal amyloidosis: a discussion of electron microscopic findings. *Virchows Arch (Pathol Anat)*. 1978;379:131-41.
- Dubrey SW. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *Q J Med*. 1998;91:141-3.
- Barth RF, Willerson JT, Buja LM, Decker JL, Roberts WC. Amyloid coronary artery disease, primary systemic amyloidosis and paraproteinemia. *Arch Intern Med*. 1970;126:627-30.
- Buja LM, Khoi NB, Roberts WC. Clinically significant cardiac amyloidosis: clinicopathologic findings in 15 patients. *Am J Cardiol*. 1970;26:394-405.
- Duston MA, Skinner M, Anderson J, Cohen AS. Peripheral neuropathy as an early marker of AL amyloidosis. *Arch Intern Med*. 1989;149:358-60.
- Fonseca R, Ahmann GJ, Jalal SM, Dewal GW, Larson DR, Therneau TM, et al. Chromosomal abnormalities in systemic amyloidosis. *Br J Haematol*. 1998;103:704-10.
- Breathnach SM, Wells GC. Amyloid vascular disease: cord-like thickening of mucocutaneous arteries, intermittent claudication and angina in a case with underlying myelomatosis. *Br J Dermatol*. 1980;102:591-5.
- Glaspay JA. Hemostatic abnormalities in multiple myeloma and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1992;6:1201-14.
- Sarriegui S, Casanova JM, Baradad M, Egido R, Pais B, Montoliu J. Amiloidosis sistémica primaria con afectación cutánea. *Actas Dermosifiliogr*. 1994;85:31-4.
- Frías Iniesta J, Jiménez Martínez A, Marín-Blázquez MD. Amiloidosis sistémica como manifestación inicial de mieloma múltiple. *Actas Dermosifiliogr*. 1993;84:17-21.
- Taylor SC, Baker E, Grossman ME. Nodular vulvar amyloid as a presentation of systemic amyloidosis. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:139.
- Konig A, Wennemuth G, Soyer HP, Hoffmann R, Happle R, Krause W. Vulvar amyloidosis mimicking giant condylomata acuminata in a patient with multiple myeloma. *Eur J Dermatol*. 1999;9:29-31.

32. Buezo GF, Peñas PF, Firaga J, Alegre A, Aragües M. Condyloma-like lesions as the presenting sign of multiple myeloma associated amyloidosis. *Br J Dermatol.* 1996; 135:665-6.
33. Ambrosone L, Mansi L, Salvatore T, Marino F, Orabona P, Rambaldi A, et al. An unusual case of primary systemic amyloidosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;10: 53-7.
34. Persoons JH, Sutorius FJ, Koopman RJ, Schaafsma MR, Van Doorn GA. Vulvar paraneoplastic amyloidosis with the appearance of a vulvar carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:1041-4.
35. Gay C, Olalla A, Belmar JM, Olmos L. Amiloidosis con mieloma. *Actas Dermosifiliogr.* 1987;78:779-80.
36. Wong CK, Wang WJ. Systemic amyloidosis. *Dermatology.* 1994;189:47-51.
37. Lee DD, Huang CY, Wong CK. Dermatopathologic findings in 20 cases of systemic amyloidosis. *Am J Dermatopathol.* 1998;20:438-42.
38. Leach WB, Vassar PS, Calling CFA. Primary systemic amyloidosis presenting as scleroderma. *Can Med Assoc J.* 1960;83:263-5.
39. Sabadini L, Pipitone N, Marcolongo R. A case of amyloidosis due to multiple myeloma that resembled systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1997;24:5.
40. Ahmed I, Cronk JS, Crutchfield CE, Dahl MV. Myeloma-associated systemic amyloidosis presenting as chronic paronychia and palmodigital erythematous swelling and induration of the hands. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42: 339-42.
41. Robert C, Aractingi S, Prost C, et al. Bullous amyloidosis. Report of 3 cases and review of the literature. *Medicine.* 1993;72:38-44.
42. Bieber T, Ruzicka T, Linke RP, Von Kries R, Goerz G, Braun-Falco O. Hemorrhagic bullous amyloidosis. *Arch Dermatol.* 1988;124:1683-6.
43. Hunter JAA. Primary systemic amyloidosis imitating porphyria cutanea tarda. *Proc R Soc Med.* 1976;69:235-6.
44. Pramatarov K, Lazarova A, Mateev G, Popov A. Bullous hemorrhagic primary systemic amyloidosis. *Int J Dermatol.* 1990;29:211-3.
45. Ruzicka T, Schmoeckel C, Ring J, Linke RP, Braun-Falco O. Bullous amyloidosis. *Br J Dermatol.* 1985;113:85-95.
46. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: Review of 236 cases. *Medicine.* 1975;54:271-99.
47. Chow C, Burns RE. Bullous amyloidosis. *Arch Dermatol.* 1967;95:622-5.
48. Holden CA, Weston MH, MacDonald DM. Trauma-induced bullae: The presenting feature of systemic amyloidosis associated with plasma cell dyscrasia. *Br J Dermatol.* 1982; 107:701-6.
49. Watson S, MacDonald KJS, Marks J, et al. Trauma-induced bullae: The presenting feature of systemic amyloidosis associated with plasma cell dyscrasia. *Br J Dermatol.* 1983;108:628.
50. Wheeler GE, Barrows GH. Alopecia universalis: a manifestation of occult amyloidosis and multiple myeloma. *Arch Dermatol.* 1981;117:818-26.
51. Hunt SJ, Caserio RJ, Abell E. Primary systemic amyloidosis causing diffuse alopecia by telogen arrest. *Arch Dermatol.* 1991;127:1067-8.
52. Bedlow AJ, Sampson SA, Holden CA. Primary systemic amyloidosis of the hair and nails. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23:298-9.
53. Breathnach SM, Wilkinson JD, Black MM. Systemic amyloidosis with an underlying lymphoproliferative disorder. Report of a case in which nail involvement was a presenting feature. *Clin Exp Dermatol.* 1979;4:495-9.
54. García-Díez A, Fernández-Herrera J, Aragües M, Marrón C. Amiloidosis adquirida sistémica con discrasia inmunocitaria. *Gaceta Dermatológica.* 1980;1:9-17.
55. Pineda MS, Herrero C, Palou J, Vilalta A, Mascaro JM. Nail alterations in systemic amyloidosis: report of one case, with histological study. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:1357-9.
56. Derrick EK, Price ML. Primary systemic amyloid with nail dystrophy. *J R Soc Med.* 1995;8:290-1.
57. Ostlere LS, Stevens H, Mehta A, Rustin MHA. Nail dystrophy. *Arch Dermatol.* 1995;131:951-6.
58. Brownstein MH, Helwig EB. The cutaneous amyloidoses. II. Systemic forms. *Arch Dermatol.* 1970;102:20-8.
59. Bedlow AJ, Sampson SA, Holden CA. Primary systemic amyloidosis of the hair and nails. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23:298-9.
60. Fanti PA, Tosti A, Morelli R, Galbiati G. Nail changes as the first sign of systemic amyloidosis. *Dermatologica.* 1991; 183:44-6.
61. Akiyama T, Seishima M, Nojiri M, Satoh M, Ichiki Y, Kitajima Y. Partial amino acid sequence of an amyloid fibril protein from unusual cutaneous cystic lesions in myeloma-associated amyloidosis. *Eur J Dermatol.* 1999;9:624-8.
62. Newton JA, McKee PH, Black MM. Cutis laxa associated with amyloidosis. *Clin Exp Dermatol.* 1986;11:87-91.
63. Yoneda K, Kanoh T, Nomura S, Ozaki M, Imanura S. Elastolytic cutaneous lesions in myeloma-associated amyloidosis. *Arch Dermatol.* 1990;126:657-60.
64. Voigtlander V, Arnold NL, Neu P, Anton-Lamprecht I, Jung EG. Cutis laxa acquise avec amyloidose cutanéé et paraproteinémie (IgG kappa). *Ann Dermatol Venereol.* 1985;112:779-80.
65. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med.* 1997;337:898-908.
66. Katz GA, Peter JB, Pearson CM, Adams WS. The shoulder pad sign: a diagnostic feature of amyloid arthropathy. *N Engl J Med.* 1973;288:354-5.
67. Uyama H, Shiiki H, Nishino T, Kubo A, Sakaguchi Y, Hiasa Y, et al. Primary amyloidosis complicated by systemic necrotizing arteritis. *Histopathology.* 1997;31:203-4.
68. Buezo GF, Porras JI, Fraga J, Sánchez E, Aragües M, Daudén E. Coexistence of diffuse plane normolipaemic xanthoma and amyloidosis in a patient with monoclonal gammopathy. *Br J Dermatol.* 1996;135:460-2.
69. Levy Y, Magill PJ, Miller NE, Coltart J, Lewis B. Primary systemic amyloidosis presenting as extreme hyperlipidaemia with tendon xanthomas. *BMJ.* 1981;283:699-700.
70. Rivat MH, Colomb D, Normand J, Cavailles M. Xanthomatosis and monoclonal myelomatous gammopathy. About a case also associated with systemic amyloidosis. Review of 42 cases of literature. *Ann Dermatol Venereol.* 1979;106:755-66.
71. Chapman RS, Neville EA, Lawson JW. Xanthoma-like skin lesions as a presenting feature in primary systemic amyloidosis. *Br J Clin Pract.* 1973;27:271-3.

72. Olsen KE, Sletten K, Westermark P. The use of subcutaneous fat tissue for amyloid typing by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Clin Pathol.* 1999;111:355-62.
73. Kaplan B, German G, Ravid M, Pras M. Determination of amyloid subtype by ELISA using milligram amounts of tissue. *Clin Chim Acta.* 1994;229:171-9.
74. Kaplan B, Vidal R, Kumar A, Ghiso J, Gallo G. Immunochemical microanalysis of amyloid proteins in fine-needle aspirates of abdominal fat. *Am J Clin Pathol.* 1999;112:403-7.
75. Hirschfield GM, Hawkins PN. Amyloidosis: new strategies for treatment. *Int J Bioch Cell Biol.* 2003;35:1608-13.
76. Murphy CL, Eulitz M, Hrcic R, et al. Chemical typing of amyloid protein contained in formalin-fixed paraffin embedded biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 2001;116:135-42.
77. Westermark P, Stenkvist B. A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med.* 1983;143:1549-52.
78. Gertz MA, Li CY, Shirahama T, Kyle RA. Utility of subcutaneous fat aspiration for the diagnosis of systemic amyloidosis (immunoglobulin light chain). *Arch Intern Med.* 1988;148:929-33.
79. Duston MA, Skinner M, Shirahama T, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four years' experience. *Am J Med.* 1987;82:412-4.
80. Halliday BE, Silverman JF, Finley JL. Fine-needle aspiration cytology of amyloid associated with nonneoplastic and malignant lesions. *Diagn Cytopathol.* 1998;18:270-5.
81. Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med.* 1983;143:1549-52.
82. Duston MA, Skinner M, Meenan RF, Cohen AS. Sensitivity, specificity, and predictive value of abdominal fat aspiration for the diagnosis of amyloidosis. *Arthritis Rheum.* 1989;32:82-5.
83. Klemi PJ, Sorsa S, Happonen RP. Fine needle aspiration biopsy from subcutaneous fat: an easy way to diagnose secondary amyloidosis. *Scand J Rheumatol.* 1987;15:429-31.
84. Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in generalized amyloidosis: a study of clinically involved and uninvolved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis. *Ann Intern Med.* 1978;88:781-5.
85. Huang CY, Wang WJ, Wong CK. Skin biopsy gives the potential benefit in the diagnosis of systemic amyloidosis associated with cardiac involvement. *Arch Dermatol.* 1998;134:643-5.
86. Hawkins PN, Levender P, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²⁵I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med.* 1990;323:508-13.
87. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood.* 1999;93:1062-6.
88. Goldsmith DJ, Sandooran D, Short CD, Mallick NP, Johnson RW. Twenty-one years survival with systemic AL-amyloidosis. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:278-82.
89. Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis: prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheumatism.* 1994;24:124-38.
90. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA. Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 1999;17:262-7.
91. Buxbaum JN. The systemic amyloidoses. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:67-75.
92. Kyle RA. High-dose therapy in multiple myeloma and primary amyloidosis: an overview. *Semin Oncol.* 1999;26:74-83.
93. Santhorawala V, Wright DG, Seldin DC, et al. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:637-42.
94. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med.* 2004;140:85-94.
95. Dember LM, Santhorawala V, Seldin DC, Wright DG, LaValley M, Berk JL. Effect of dose-intensive intravenous melphalan and autologous blood stem-cell transplantation on AL amyloidosis-associated renal disease. *Ann Intern Med.* 2001;134:746-53.
96. Merlini G. Treatment of primary amyloidosis. *Semin Hematol.* 1995;32:60-79.
97. O'Nuallain B, Wetzel R. Conformational Abs recognizing a generic amyloid fibril epitope. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:1485-90.
98. Hrcic R, Wall J, Wolfenbarger DA, et al. Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. *Am J Pathol.* 2000;157:1239-46.
99. Dubrey SW, Burke MM, Khaghani A, Hawkins PN, Yacoub MH, Banner NR. Long term results of heart transplantation in patients with amyloid heart disease. *Heart.* 2001;85:202-7.
100. Tsuda S, Maeyama Y, Yamamoto N, Sasai Y, Yoshida K. Secondary amyloidosis complicating arthropathic psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 1996;21:141-4.
101. Wittenberg GP, Oursler JR, Peters MS. Secondary amyloidosis complicating psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:465-8.
102. Ekenstom E, Michaelsson G, Hallgren R. Response of secondary amyloidosis in psoriasis to treatment with etretinate and ultraviolet light. *BMJ.* 1986;193:733-4.
103. MacKie RM, Burton J. Pustular psoriasis in association with renal amyloidosis. *Br J Dermatol.* 1974;90:567-71.
104. Valero G, Pedragosa R, Castells A. Amiloidosis como complicación de la psoriasis. *Med Cut Iber Lat Am.* 2000;28:61-3.
105. Landau M, Ophir J, Gal R, Pras M, Brenner S. Systemic amyloidosis secondary to chronic leg ulcers. *Cutis.* 1992;50:47-9.
106. Yamamoto S, Johno M, Kayashima K, Matsunaga W, Ono T. Giant basal cell carcinoma associated with systemic amyloidosis. *J Dermatol.* 1996;23:329-34.
107. Gunduz K, Vatanaver S, Turel A, Sen S. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa complicated with nephrotic syndrome due to secondary amyloidosis. *Int J Dermatol.* 2000;39:151-3.
108. Faulkes DJ, Betts JC, Woo P. Characterization of five human serum amyloid A1 alleles. *Amyloid Int J Exp Clin Invest.* 1994;1:255-62.
109. Grundmann JU, Bonnekoh B, Gollnick H. Extensive haemorrhagic-bullous skin manifestation of systemic AA-amyloidosis associated with IgG lambda myeloma. *Eur J Dermatol.* 2000;10:139-42.

110. Sidoni A, Alberti PF, Bravi S, Bucciarelli E. Amyloid tumours in the soft tissues of the legs. Case report and review of the literature. *Virchows Arch.* 1998;432:563-6.
111. Westermarck P. Amyloidosis of the skin: a comparison between localized and systemic amyloidosis. *Acta Derm Venereol.* 1979;59:341-5.
112. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet.* 2001;358:24-9.
113. Chevrel G, Jenvrin C, McGregor B, Miossec P. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:821-5.
114. Campistol J, Solé M, Muñoz-Gómez J, López-Pedret J, Revert L. Systemic involvement of dialysis-amyloidosis. *Am J Nephrol.* 1990;10:389-96.
115. Owaga H, Saito A, Hirabayashi N, et al. Amyloid deposition in systemic organs in long-term hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1987;28:199-204.
116. Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as B₂-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985;129:701-6.
117. Muñoz-Gómez J, Bergada-Barado E, Gómez-Pérez R, et al. Amyloid arthropathy in patients undergoing periodical haemodialysis for chronic renal failure. A new complication. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:729-33.
118. Albers SE, Fenske NA, Glass LF, Brozna SJ, Szakacs JE. Atypical β_2 -microglobulin amyloidosis following short-term hemodialysis. *Am J Dermatopathol.* 1994;16:179-84.
119. Sato KC, Kumakiri M, Koizumi H, et al. Lichenoid skin lesions as a sign of β_2 -microglobulin-induced amyloidosis in a long-term hemodialysis patient. *Br J Dermatol.* 1993;128:686-9.
120. Lipner HI, Minkowitz S, Neiderman G, Louis BM, Hoch BS. Dialysis-related amyloidosis manifested as masses in the buttocks. *South Med J.* 1995;88:876-8.
121. Barrientos Pérez N, Miguélez Hernández AP, López Gómez S, Ortiz Romero PL, Rodríguez Peralto JL, Iglesias L. Amiloidosis de localización lingual en un paciente hemodializado. *Actas Dermosifiliogr.* 2000;91:20-4.
122. Matsuo K, Nakamoto M, Yasunaga C, Goya T, Sugimachi K. Dialysis-related amyloidosis of the tongue in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997;52:832-8.
123. Buxbaum JN, Tagoe CE. The genetics of the amyloidoses. *Ann Rev Med.* 2000;51:542-69.
124. Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene-cloned at last. *N Engl J Med.* 1997;337:1548-9.
125. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Ebeling SH, Phillips LC, Ellender SM. Presentation of case. *N Engl J Med.* 1999;341:593-9.
126. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore).* 1998;77:268-97.
127. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and a review of the literature. *Am J Med.* 1967;43:227-53.
128. Muhn CY, Rosenthal D, Browne C, Jakubovic H, Fisher BJ. Familial Mediterranean fever. *Arch Dermatol.* 1998;134:929-31.
129. Azizi E, Fischer BK. Cutaneous manifestations of familial Mediterranean fever. *Arch Dermatol.* 1976;112:364-6.
130. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familia Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six year study. *QJM.* 1990;75:607-16.
131. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schönlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1982;25:42-7.
132. Gertz MA. Secondary amyloidosis (AA). *J Intern Med.* 1992;232:517.
133. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1879-85.
134. Eisenberg S, Aksentjevich I, Deng Z, Kastner DL, Matzner Y. Diagnosis of familial mediterranean fever by a molecular genetics method. *Ann Intern Med.* 1998;129:539-42.
135. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1804-11.
136. Simsek B, Islek I, Simsek T, Kucukoduk S, Cengiz K. Regression of nephrotic syndrome due to amyloidosis secondary to familial mediterranean fever following colchicine treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:281-2.
137. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredofamilial syndrome. *QJM.* 1962;31:235-49.
138. Cuisset L, Drenth JP, Berthelot JM, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet.* 1999;65:1054-9.
139. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature Genet.* 2001;29:301-5.
140. Aksentjevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3340-8.
141. Hoffman HM, Gregory SG, Mueller JL, et al. Fine structure mapping of CIAS1: identification of an ancestral haplotype and a common FCAS mutation, L353P. *Hum Genet.* 2003;112: 209-16.
142. Lieberman A, Grossman ME, Silvers DN. Muckle-Wells syndrome: Case report and review of cutaneous pathology. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:290-1.
143. De Castro A, Pereda JM. Urticaria, sordera y amiloidosis. Estudio de un caso con inmunofluorescencia. *Actas Dermosifiliogr.* 1975;66:9-10.
144. Vázquez MA, García-Bravo B, Sánchez-Pedreño P, Estefanía C, Valls A, Camacho F. Síndrome de Muckle-Wells: dos nuevos casos en edad pediátrica. *Actas Dermosifiliogr.* 1988;79:913-6.
145. Marcén R, Fernández J, Quereda P. Síndrome de Muckle-Wells. Estudio de una familia. *Rev Clin Esp.* 1978;149: 93-6.

146. Horiguchi Y, Takahashi C, Imamura S. A case of nodular cutaneous amyloidosis. *Am J Dermatopathol.* 1993;15: 59-63.
147. Grunewald K, Sepp N, Weyrer K, Lhotta K, Feichtinger H, Konwalinka G. Gene rearrangement studies in the diagnosis of primary systemic and nodular primary localized cutaneous amyloidosis. *J Invest Dermatol.* 1991;97:693-6.
148. Inazumi T, Hakuno M, Yamada H, Tanaka M, Naka W, Tajima S. Characterization of the amyloid fibril from primary localized cutaneous nodular amyloidosis associated with Sjögren's syndrome. *Dermatology.* 1994;189:125-8.
149. Clement MI, Hanovar M, Salisbury J, Neill S. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis. *Clin Exp Dermatol.* 1987;12:460-2.
150. Ratz JL, Bailin PL. Cutaneous amyloidosis. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:21-6.
151. Chapel TA, Birmingham DJ, Malinowski YE. Nodular primary localized cutaneous amyloidosis. *Arch Dermatol.* 1977;113:1248-9.
152. Hausmann G, Torras H, Mascaró JM. Amiloidosis nodular primaria de la lengua. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1988;16: 175-8.
153. Ortega RM, Naranjo R, Gutiérrez MT, Linares J. Amiloidoma en dorso de lengua. *Actas Dermosifiliogr.* 1987;78: 363-5.
154. Northcutt AD, Vanover MJ. Nodular cutaneous amyloidosis involving the vulva. Case report and literature review. *Arch Dermatol.* 1985;121:518-21.