

# Amiloidosis cutánea nodular primaria asociada a síndrome de Sjögren: presentación de un caso

Eva Chavarría<sup>a</sup>, Mateo González-Carrascosa<sup>a</sup>, José M. Hernanz<sup>a</sup> y Manuel Lecona<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

**Resumen.**—La amiloidosis cutánea nodular primaria es la forma clínica menos frecuente de las amiloidosis cutáneas. Es posible su asociación a trastornos mieloproliferativos, así como a amiloidosis sistémica. Se ha descrito recientemente la asociación a otras entidades, como el síndrome de Sjögren. Se presenta el caso de una paciente con síndrome de Sjögren que desarrolló una amiloidosis cutánea nodular primaria.

**Palabras clave:** amiloidosis cutánea nodular primaria, síndrome de Sjögren.

## NODULAR PRIMARY CUTANEOUS AMYLOIDOSIS ASSOCIATED WITH SJÖGREN'S SYNDROME: PRESENTATION OF A CASE

**Abstract.**—Nodular primary cutaneous amyloidosis is the least frequent clinical form of the cutaneous amyloidoses. It may be associated with myeloproliferative disorders, as well as with systemic amyloidosis. Its association with other entities, such as Sjögren's syndrome, has recently been described. We present the case of a female patient with Sjögren's syndrome who developed nodular primary cutaneous amyloidosis.

**Key words:** nodular primary cutaneous amyloidosis, Sjögren's syndrome.

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad caracterizada por el depósito de amiloide en una o más localizaciones corporales, que puede llegar a afectar a todos los órganos. La sustancia amiloide es una proteína anómala, compuesta de fibrillas huecas, rígidas, lineales, no ramificadas, de 7,5 a 10 nm de diámetro, dispuestas en una red laxa con plegamiento de tipo  $\beta^1$ . La sustancia amiloide tiene dos componentes: el común y el específico. El componente común, presente en todas las sustancias amiloides de todas las amiloidosis, es una proteína denominada componente amiloide P (AP), que deriva del componente amiloide sérico (SAP), una proteína que de forma habitual se encuentra en el suero de los pacientes sanos. El componente común representa el 15-20 % del peso seco de la sustancia amiloide. El componente específico es una proteína que define el tipo de amiloidosis<sup>2</sup> (tabla 1). En todas las formas cutáneas, excepto en la amiloidosis cutánea nodular primaria, la sustancia amiloide deriva de los queratinocitos (tabla 2).

La amiloidosis cutánea nodular primaria (ACNP) es la forma menos frecuente de amiloidosis. Es una forma inmunoglobulínica, cutánea y primaria, es decir,

en la piel existe un clon de células plasmáticas que fabrican cadenas ligeras de inmunoglobulinas que generan a sustancia amiloide de tipo AL. Es por lo tanto, un plasmocitoma extramedular<sup>3</sup>. La edad de presentación suele ser hacia los 65 años. La ACNP es más frecuente en los hombres. Clínicamente se caracteriza por la aparición de nódulos, que pueden formar masas tumorales, de coloración ámbar y de consistencia blanda o compacta. Las lesiones se localizan con frecuencia en las piernas, aunque también pueden aparecer en la cara y el tronco<sup>4-6</sup>. Esta forma clínica de amiloidosis puede evolucionar hacia una en-

**TABLA 1.** CLASIFICACIÓN BIOQUÍMICA DE LAS SUSTANCIAS AMILOIDES

<i>AL</i> ( $\kappa$ , <i>I</i> ) Amiloidosis primaria (incluye ACNP) Amiloidosis asociada al mieloma
<i>AA</i> ( <i>SAA</i> ) Amiloidosis secundaria a infecciones crónicas y enfermedades inflamatorias crónicas Fiebre mediterránea familiar
<i>AF</i> o <i>ATTR</i> ( <i>prealbúmina</i> , <i>transtiretina</i> ) Amiloidosis familiar
<i>Acal</i> ( <i>calcitonina</i> ) Amiloidosis asociada al carcinoma medular de tiroides
<i>AS</i> ( <i>transtiretina</i> ) Amiloidosis senil
<i>AB2M</i> ( $\beta_2$ - <i>microglobulina</i> ) Amiloidosis asociada a la hemodiálisis crónica

**Correspondencia:**

Eva Chavarría. Servicio de Dermatología.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
evachavarría@yahoo.es

Recibido el 8 de febrero de 2005.

Aceptado el 16 de mayo de 2005.

**TABLA 2.** CLASIFICACIÓN DE LAS AMILOIDOSIS CUTÁNEAS

<i>Amiloidosis sistémicas difusas adquiridas</i>	<i>Amiloidosis cutáneas localizadas</i>	<i>Amiloidosis hereditarias</i>
<i>Amiloidosis inmunoglobulínica AL</i> Aislada o primaria Asociada a mieloma Amiloidosis nodular	Amiloidosis nodular AL	Amiloidosis cutáneas familiares aisladas
<i>Amiloidosis secundaria o reactiva AA</i>	Amiloidosis cutáneas primarias: Papulosa Maculosa Bifásica Anosacra Poiquilodérmica Vitiligoide	Amiloidosis sistémicas familiares
<i>Amiloidosis de los pacientes hemodializados</i>	Amiloidosis en las dermatosis	Amiloidosis sistémicas familiares

fermedad sistémica, como un mieloma (15-50 % de los casos, según las series), y progresar a una amiloidosis sistémica<sup>46</sup>. Entre las manifestaciones sistémicas que pueden presentarse figuran la afectación cardíaca (26-30 %), renal (11-32 %), sistema nervioso periférico (5-17 %), intestinal, articular (16 %), hepática (50 %) y esplénica, tal y como sucede en los casos de amiloidosis sistémica.

En cuanto a la histopatología, lo más frecuente es encontrar el depósito de sustancia amiloide, de tipo AL, en la dermis papilar, alrededor de los anejos, de la pared de los vasos, de los músculos erectores, de los folículos pilosos y de los adipocitos, formando los llamados «anillos amiloides».

Se describe el caso de una paciente con síndrome de Sjögren primario que desarrolló una ACNP en el abdomen.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 69 años de edad con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), vértigo posicional paroxístico, alergia a betalactámicos, colecistectomía, ovariectomía derecha y hernia discal L4-L5, estaba en tratamiento con omeprazol, losartán, tramadol y topiramato.

En el año 1997, la paciente acudió a la consulta de medicina interna al padecer episodios periódicos de dolor e inflamación en la glándula parótida derecha, sequedad ocular, oral y genital, astenia, pérdida de 10 kg de peso, dolores osteomusculares generalizados y parestesias generalizadas nocturnas. Con la sospecha clínica de síndrome seco, se le practicó una biopsia de glándulas salivales menores (labio inferior). La histopatología puso de manifiesto una sialoadenitis crónica inespecífica, sin signos de malignidad, con una tinción de tioflavina para amiloide negativa. El estudio se completó con una analítica que mostró



Fig. 1.—Placa nodular amarillenta en región epigástrica.

anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a título de 1/640, con anti-SSA/Ro de 47 U/ml (VN: 0-25), anti-SSB/La de 41 U/ml (VN: 0-25). La paciente fue entonces diagnosticada de síndrome de Sjögren primario.

Acudió a nuestra consulta por presentar, desde hacía 10 años, por lo tanto 3 años antes de ser diagnosticada de síndrome de Sjögren primario, una lesión de crecimiento lento, pruriginosa, en la región epigástrica. Había recibido tratamientos con corticoides tópicos de potencia alta sin mejoría, y en aquel momento no se realizó estudio histopatológico. A la exploración física se apreciaba una placa de aspecto nodular, eritematoparduzca, de bordes bien delimitados, infiltrada y no dolorosa a la palpación, de 10 cm de diámetro, localizada en la región epigástrica (fig. 1).

El hemograma, la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), coagulación, complemento, serología de virus de la hepatitis B y C

(VHB y VHC), vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, hormonas tiroideas, biomarcadores tumorales, inmunoglobulinas y orina (sedimento e inmunoelectroforesis) no mostraron alteraciones significativas. Las proteínas totales estaban aumentadas: 8,8 g/dl (VN: 6,6-8,3). El estudio electroforético de las proteínas evidenció un aumento de la gammaglobulina: 31,6 % (VN: 12-19 %). No obstante, los estudios de paraproteinemia, tanto en suero como en orina, fueron negativos. El factor reumatoide estaba elevado a 414 U/ml (0-20), y el estudio de autoinmunidad mostró ANA a títulos de 1/640, con patrón granular, anti-SSA/Ro superior a 100 U/ml (VN: 0-25), anti-SSB/La de 99,63 U/ml (VN: 0-25), con el resto de autoanticuerpos dentro de los límites de la normalidad. El estudio histopatológico de la lesión puso de manifiesto una acumulación de material eosinófilo, amorfo y acelular, en los dos tercios superiores de la dermis. Este material se encontraba también depositado en la dermis más profunda a nivel perivascular y perianaxial, en donde también existía un discreto infiltrado de células plasmáticas (fig. 2). Las tinciones con rojo Congo y tioflavina fueron positivas (fig. 3), pero el material no se teñía con la proteína A del ami-

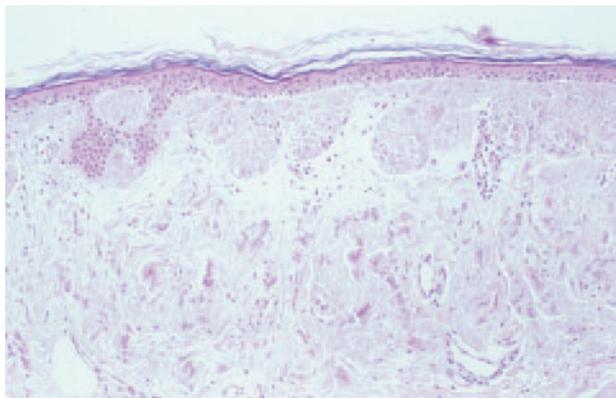


Fig. 2.—Presencia de acumulaciones de un material eosinófilo, acelular y amorfo en la dermis, con presencia de células plasmáticas. (Hematoxilina-eosina,  $\times 20$ .)

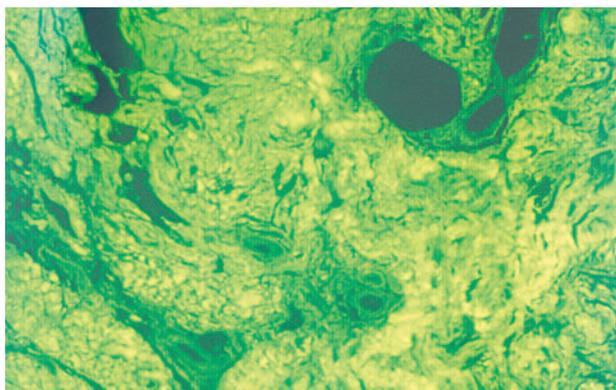


Fig. 3.—Con el microscopio de fluorescencia se aprecia el depósito de sustancia amiloide. (Tinción de tioflavina,  $\times 40$ .)

loide. Sin embargo, las tinciones con antisueros de cadenas ligeras  $\kappa$  y  $\lambda$  fueron positivas, demostrando la existencia de células plasmáticas policlonales.

## DISCUSIÓN

Desde el año 1971 se han publicado menos de 20 casos de ACNP, y la mitad se han manifestado en pacientes con síndrome de Sjögren primario<sup>7,8</sup>. Entre las causas del llamado síndrome seco se debe descartar la infiltración amiloide de las glándulas salivales y lagrimales, especialmente si los autoanticuerpos anti-SSA y anti-SSB son negativos<sup>7</sup>. No obstante, pacientes con serologías positivas han desarrollado previamente, simultánea o posteriormente, manifestaciones cutáneas compatibles clínica e histopatológicamente con ACNP. Estos casos no son amiloidosis secundarias al síndrome de Sjögren, ya que en todos ellos el depósito de amiloide reaccionaba con los anticuerpos contra AL (cadenas ligeras de inmunoglobulinas  $\lambda$  y/o  $\kappa$ )<sup>8-11</sup>.

Algunos estudios inmunohistoquímicos demuestran que el citoplasma de las células plasmáticas se tiñe con AL, tanto de tipo  $\kappa$  como  $\lambda$ , por lo que las cadenas ligeras de inmunoglobulinas policlonales serían el origen del depósito amiloide en los casos de ACNP, tratándose entonces de una enfermedad reactiva más que neoplásica. No obstante, hay autores que han demostrado, tanto por inmunohistoquímica como por PCR, la monoclonalidad de las células plasmáticas, así como de la sustancia amiloide<sup>3,12</sup>.

El tratamiento de las lesiones cutáneas de la ACNP engloba la cirugía, la dermoabradición con láser de colorante pulsado y láser de CO<sub>2</sub>. Se han utilizado los corticoides potentes en cura oclusiva, los antihistamínicos en caso de intenso prurito, la asociación de corticoides tópicos con dimetil sulfoxido (DMSO), ácido retinoico al 0,05 %, ácido tricloroacético al 33 %, fototerapia con UVB y calcipotriol tópico, así como la crioterapia, el curetaje y la cauterización. Sin embargo, los resultados obtenidos con todos estos tratamientos son muy variables.

La ACNP puede presentar un curso benigno durante años; sin embargo, se debe tener en cuenta que algunos pacientes desarrollan más tarde una paraproteinemia con amiloidosis sistémica evidente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eanes ED, Glenner CG. X-ray diffraction studies on amyloid filaments. *J Histochem Cytochem.* 1968;16:673-7.
2. Baltz ML, Caspi D, Evans DJ, Rowe IF, Hind CR, Pepys MB. Circulating serum amyloid P component is the precursor of amyloid P component in tissue amyloid deposits. *Clin Exp Immunol.* 1986;66:691-700.
3. Hagari Y, Mihara M, Hagari S. Nodular localized cutaneous amyloidosis: detection of monoclonality of infiltrating plasma cells by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol.* 1996;135:630-3.

4. Götron HA. Amyloidosis cutis nodularis atrophicans diabetica. *Dtsch Med Wochenschr.* 1950;75:19-24.
5. McKinlay JR, Barrett TC, Barrett EU. Asymptomatic firm, yellow-brown plaques of the lower eyelids and chest. *Arch Dermatol.* 2001;137:365-70.
6. Northcutt AD, Vanover MI. Nodular cutaneous amyloidosis involving the vulva. *Arch Dermatol.* 1985;121:518-21.
7. Gogel HK, Searles RP, Volpicelli NA, Cornwell GG. Primary amyloidosis presenting as Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med.* 1983;143:2325-6.
8. Inazumi T, Hakuno M, Yamada H, et al. Characterization of the amyloid fibril from primary localized cutaneous nodular amyloidosis associated with Sjögren's syndrome. *Dermatology.* 1994;189:125-8.
9. Delevaux I, Andre M, Amoura Z, Kemeny JL, Piette JC, Aumaitre O. Concomitant diagnosis of primary Sjögren syndrome and systemic AL amyloidosis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:694-5.
10. Aoki A, Ono S, Ueda A, et al. Two cases of limited cutaneous nodular amyloidosis with primary Sjögren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2002;25:205-11.
11. Praprotnik S, Tomsic M, Perkovic T, Vizjak A. Is Sjögren's syndrome involved in the formation of localised nodular amyloidosis? *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:735-7.
12. Grünewald K, Sepp N, Weyrer K, et al. Gen rearrangement studies in the diagnosis of primary systemic and nodular primary localized cutaneous amyloidosis. *J Invest Dermatol.* 1991;97:693-6.