

# Afectación cutánea específica en pacientes con mieloma múltiple. Estudio clínico-patológico, inmunohistoquímico y citogenético de 40 casos

Luis Requena

Servicio de Dermatología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. España.

**Resumen.**—*Introducción.* La afectación cutánea específica en pacientes con mieloma múltiple es muy rara y cuando se presenta tiene lugar en pacientes con mieloma múltiple en estadios avanzados de evolución y con una gran masa tumoral. En este estudio, se han analizado 40 pacientes con afectación cutánea específica por mieloma múltiple, sin lesiones óseas subyacentes a las lesiones cutáneas y se revisa la literatura al respecto. *Objetivos.* El principal interés de nuestro estudio era el curso clínico de estos pacientes, incluyendo la supervivencia una vez que las metástasis cutáneas se habían desarrollado y la posible influencia de los distintos tratamientos administrados. *Material y métodos.* El estudio se completó con la determinación del patrón histopatológico, el perfil inmunohistoquímico, el tipo de inmunoglobulina y de cadena ligera de inmunoglobulina producida por las células plasmáticas neoplásicas que infiltraban la piel y las características citogenéticas de estas células. *Resultados.* Desde el punto de vista clínico, las lesiones cutáneas consistían en múltiples nódulos o placas de coloración eritematosa o violácea, con una localización variable. Histopatológicamente se observaron dos patrones: nodular e intersticial y difuso. Las células plasmáticas mostraban atipia citológica y en 1 caso exhibían una morfología fusiforme que daba un aspecto sarcomatoide a la lesión. Inmunohistoquímicamente, estas células plasmáticas neoplásicas mostraban intensa positividad para CD79a, CD138 y EMA, mientras que la inmunoexpresión de CD38 y CD43 resultó ser menos intensa y constante. En 39 de los 40 pacientes se determinó el tipo de inmunoglobulina monoclonal producida por las células plasmáticas neoplásicas en las lesiones cutáneas: 18 pacientes tenían un mieloma IgA (5 IgA<sub>κ</sub> y 13 IgA<sub>λ</sub>), 19 pacientes tenían un mieloma IgG (15 IgG<sub>κ</sub> y 4 IgG<sub>λ</sub> y 2) pacientes tenían un mieloma IgD<sub>λ</sub>. En los 22 casos en los que se llevaron a cabo estudios de reordenamiento del gen J<sub>H</sub> de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se demostró reordenamiento monoclonal, mientras que las investigaciones virales para tratar de identificar material genético del virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8) y del virus de Epstein-Barr (VEB) dieron resultados negativos en todos los casos. En estos 22 casos estudiados mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH) se pudo demostrar la delección del gen *rb1* del retinoblastoma en las células plasmáticas neoplásicas que infiltraban la dermis. A pesar de una quimioterapia agresiva, todos los pacientes fallecieron a los pocos meses del desarrollo de las lesiones cutáneas.

**Correspondencia:**

Luis Requena. Servicio de Dermatología. Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España. lrequena@fjd.es

Recibido el 16 de mayo de 2005.  
Aceptado el 1 de julio de 2005.

Este trabajo ha sido galardonado con el Premio Juan Azúa de la Academia Española de Dermatología del año 2005.

## SPECIFIC CUTANEOUS INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA. A CLINICOPATHOLOGICAL, IMMUNOHISTOCHEMICAL AND CYTOGENETIC STUDY OF 40 CASES

**Abstract.**—*Introduction.* Specific cutaneous involvement in patients with multiple myeloma is very rare. When it does occur, it is in patients with advanced stages of multiple myeloma and with a large tumorous mass. In this study, we analyzed 40 patients with specific cutaneous involvement from multiple myeloma, with no bony lesions underlying the skin lesions, and we reviewed the related literature.

*Objectives.* We were particularly interested in the clinical course of these patients, including survival once skin metastases had developed and the possible influence of the different treatments administered.

*Material and methods.* The study was completed by determining the histopathological pattern, the immunohistochemical profile, the type of immunoglobulin and immunoglobulin light chain produced by the neoplastic plasma cells that infiltrated the skin, as well as the cytogenetic characteristics of these cells.

*Results.* From a clinical standpoint, the skin lesions consisted of multiple nodules or plaques with erythematous or violaceous coloration, and variable location. Histopathologically, two patterns were seen: nodular and diffuse interstitial. The plasma cells showed cytological atypia, and in one case they displayed a spindle shape, giving the lesion a sarcomatoid appearance. Immunohistochemically, these neoplastic plasma cells were strongly positive for CD79a, CD138, and EMA, while the immunoeexpression of CD38 and CD43 was less intense and constant. In 39 of the 40 patients, the type of monoclonal immunoglobulin produced by the neoplastic plasma cells in the skin lesions was determined: 18 patients had IgA myeloma (5 IgA<sub>κ</sub> and 13 IgA<sub>λ</sub>), 19 patients had IgG myeloma (15 IgG<sub>κ</sub> and 4 IgG<sub>λ</sub>) and 2 patients had IgD<sub>λ</sub> myeloma. The 22 cases in which immunoglobulin heavy chain gene rearrangement studies by PCR were carried out for the J<sub>H</sub> gene showed monoclonal rearrangement, while viral studies to try to identify genetic material of the HHV-8 virus and the Epstein-Barr virus gave negative results in all cases. These 22 cases studied using FISH showed the deletion of the *rb-1* retinoblastoma gene in the neoplastic plasma cells that infiltrated the dermis.

Despite aggressive chemotherapy, all of the patients died a few months after the skin lesions developed.

*Conclusions.* In our series, a perfect correlation was seen between the findings of serum electrophoresis and the immunohistochemistry of the skin lesions with regard to the type of immunoglobulin and the immunoglobulin light chain restriction produced by the neoplastic plasma cells. Patients with multiple myeloma have a very short survival period once specific skin lesions appear, regardless of the therapy administered. The

**Conclusiones.** En nuestra serie se observó una perfecta correlación entre los hallazgos de electroforesis en el suero y la inmunohistoquímica de las lesiones cutáneas respecto al tipo de inmunoglobulina y la restricción de cadena ligera de inmunoglobulina producida por las células plasmáticas neoplásicas. Los pacientes con mieloma múltiple tienen una supervivencia muy corta una vez que aparecen lesiones cutáneas específicas con independencia de la terapéutica administrada. La delección del gen *rb1* puede ser un marcador pronóstico para identificar aquellos pacientes con formas especialmente agresivas de mieloma múltiple.

**Palabras clave:** mieloma múltiple, afectación cutánea, inmunoglobulinas y cadenas ligeras de inmunoglobulinas, delección del gen del retinoblastoma.

deletion of the *rb 1* gene may be a prognosis marker to identify those patients with especially aggressive forms of multiple myeloma.

**Key words:** multiple myeloma, cutaneous involvement, immunoglobulins and immunoglobulin light chains, deletion of the retinoblastoma gene.

## INTRODUCCIÓN

Existen cuatro variantes bien caracterizadas de neoplasias malignas de células plasmáticas, que son: mieloma múltiple clásico, plasmocitoma extramedular sin mieloma, plasmocitoma solitario de hueso y leucemia de células plasmáticas. La afectación cutánea específica puede presentarse en pacientes con cualquiera de estos cuatro procesos, pero se trata de un hecho clínico muy poco frecuente. El plasmocitoma cutáneo primario es una neoplasia extremadamente rara y los pocos casos en los que aparece una afectación cutánea específica por una neoplasia de células plasmáticas se trata habitualmente de una extensión directa a la piel desde una lesión osteolítica subyacente de un mieloma múltiple que afecta al hueso o desde un plasmocitoma solitario de hueso.

Aunque la afectación de los tejidos blandos de la vía aérea superior y de la mucosa de la cavidad oral es relativamente frecuente en pacientes con mieloma múltiple clásico y plasmocitoma extramedular, la afectación cutánea metastásica en un paciente con mieloma múltiple sin lesiones óseas subyacentes es extraordinariamente rara. En la tabla 1 se enumeran los casos descritos en la literatura médica de afectación cutánea específica metastásica en pacientes con mieloma múltiple y plasmocitoma extramedular, incluyendo tanto los casos en los que la afectación cutánea apareció como consecuencia de una extensión por contigüidad desde una lesión ósea subyacente, como los casos en los que la lesión cutánea se desarrolló sin que los estudios radiológicos y/o gammagráficos pudieran detectar lesiones óseas subyacentes<sup>1-59</sup>.

En este estudio, se describen las características clínicopatológicas, así como los hallazgos inmunohistoquímicos, los estudios de reordenamiento genético y las anomalías citogenéticas encontradas en las lesiones cutáneas de 40 pacientes con mieloma múltiple clásico en los que el proceso neoplásico se extendió a la piel. Esta serie constituye, con mucha diferencia, la serie más amplia descrita en la literatura médica, de esta rara enfermedad. Además, los 40 pacientes descritos en este estudio representan ejemplos de infiltración

cutánea específica sin que los estudios de imagen practicados (radiografías, gammagrafías óseas o estudios de resonancia magnética [RM], según los casos) pudieran demostrar lesiones óseas subyacentes a las lesiones cutáneas, por lo que en principio se puede descartar que se trate de casos de extensión a la piel por contigüidad. Este estudio está particularmente dirigido a la posible identificación de un inmunofenotipo característico de las lesiones cutáneas específicas en pacientes con mieloma múltiple, así como a la correlación de los estudios de restricción de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas y del reordenamiento del gen  $J_H$  de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, comparando en cada caso los resultados de médula ósea con los de las lesiones cutáneas. Además se realizaron estudios citogenéticos mediante técnicas de hibridación *in situ* mediante fluorescencia (FISH) para investigar de delección del gen de retinoblastoma, así como la posible influencia de las distintas opciones de quimioterapia en la supervivencia de los pacientes una vez que las lesiones cutáneas se habían desarrollado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio se han incluido 40 pacientes con diversos tipos de mieloma múltiple que además presentaban lesiones cutáneas de infiltración específica por células plasmáticas neoplásicas. En cada paciente se recogieron los siguientes datos de la historia clínica: edad, sexo, morfología clínica y localización de las lesiones cutáneas específicas, tipo de mieloma múltiple con respecto a la naturaleza de la inmunoglobulina monoclonal y de la cadena ligera de inmunoglobulina producida, tratamiento administrado y supervivencia una vez que las lesiones cutáneas se habían desarrollado.

En cada paciente se disponía al menos de una biopsia cutánea demostrativa de la afectación cutánea por el proceso neoplásico de células plasmáticas. A partir de esta biopsia se realizaron también estudios inmunohistoquímicos mediante la técnica estándar de avidina-biotina<sup>60</sup>. Los anticuerpos utilizados en el estudio inmunohistoquímico, su carácter monoclonal o poli-

**TABLA 1. REVISIÓN DE LA LITERATURA MÉDICA DE PACIENTES CON AFECTACIÓN CUTÁNEA SECUNDARIA A MIELOMA MÚLTIPLE Y PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR**

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Caso</i>	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>Apariencia clínica</i>	<i>LOS/NLOS</i>	<i>Tipo de Ig</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Seguimiento*</i>
Bloch <sup>1</sup>	1910	1	67	V	Pápulas y nódulos en el tronco, brazos y muslos	NLOS	ND	ND	ME («muchos años»)
Switzer et al <sup>2</sup>	1950	2	53	V	Nódulos en cara, cuero cabelludo, tronco y escroto	NLOS	ND	ND	ND
Hayes et al <sup>3</sup>	1952	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bluefarb <sup>4</sup>	1955	7	58	V	Tumor en el tórax	LOS	ND	ND	ND
		8	70	V	Nódulos en abdomen	LOS	ND	ND	ND
		9	38	V	Nódulos en región esternal	LOS	ND	ND	ND
		10	40	V	Nódulos en cuero cabelludo	LOS	ND	ND	ND
		11	ND	ND	ND	LOS	ND	ND	ND
		12	ND	ND	ND	LOS	ND	ND	ND
		13	ND	ND	ND	LOS	ND	ND	ND
		14	ND	ND	ND	LOS	ND	ND	ND
15	ND	ND	ND	LOS	ND	ND	ND		
Witkov <sup>5</sup>	1956	16	58	V	Tumor en pierna izquierda	LOS	ND	ND	ND
Stritzler <sup>6</sup>	1958	17	65	V	Nódulos en tronco y extremidades	NLOS	IgG	«Meticorten» «Urethane»	ND
Rosenberg et al <sup>7</sup>	1963	18	41	M	Nódulos en ambas mamas	NLOS	ND	«Urethane»	ND
Osserman y Takatsuki <sup>8</sup>	1964	19	71	V	Nódulos en la mejilla	NLOS	IgG	ND	ME (3 años)
River y Schorr <sup>9</sup>	1966	20	62	M	Nódulos en cuello y tórax	NLOS	IgG	CFM, MPH	ME (2 años)
		21	46	V	Nódulos en cuero cabelludo, cuello y tórax	NLOS	PBJ	CFM, MPH	ME (9 meses)
Van der Grient y Ebels <sup>10</sup>	1966	22	52	V	Nódulos en frente y región preauricular izquierda	LOS	IgG	MPH, RT	ME (5 años)
Okano et al <sup>11</sup>	1966	23	40	V	Nódulos en la pared anterior del tórax y brazo izquierdo	NLOS	IgG	CFM, MPH, RT	ME (12 meses)
Durant et al <sup>12</sup>	1966	24	48	V	Nódulos en la pared anterior del abdomen	NLOS	IgG	MN, CFM	VCE (ND)
		25	57	V	Nódulos subcutáneos en tórax y abdomen	NLOS	IgG	CFM, P	ME (6 meses)
Haribhakti <sup>13</sup>	1966	26	78	V	Nódulos en muslo derecho, tórax y abdomen	NLOS	IgG	Ninguno	ME (18 meses)
Edwards y Zawadzki <sup>14</sup>	1967	27	65	V	Nódulos en cuero cabelludo y pierna derecha	NLOS	IgA	CFM	ME (2 años)
		28	70	V	Nódulos en brazo y muslo	NLOS	IgA	ND	ND
Levin et al <sup>15</sup>	1967	29	46	V	Nódulos en cara, tórax, espalda y extremidades	NLOS	IgA	MN, P, RT	ND
Walzer y Shapiro <sup>16</sup>	1967	30	39	V	Nódulos en espalda y párpado superior derecho	NLOS	IgG	CFM, MPH	ME (32 meses)
		31	70	V	Nódulos en cara, tronco y extremidades	NLOS	IgG	MPH	ME (3 meses)
Wuepper y MacKenzie <sup>17</sup>	1969	32	73	M	Nódulos en tronco, espalda y extremidades	NLOS	IgG <sub>x</sub>	CFM, VB, RT	VCE (3 años)
		33	74	M	Nódulos en tronco y espalda	NLOS	ND	ND	ME (19 meses)
		34	65	V	Placa en costado izquierdo	NLOS	ND	ND	ME (8 meses)
Beevers <sup>18</sup>	1972	35	81	M	Nódulos en brazos, mamas y cuero cabelludo	LOS	IgG	CFM, MPH, C	ME (18 meses)

(Continúa)

**TABLA 1. REVISIÓN DE LA LITERATURA MÉDICA DE PACIENTES CON AFECTACIÓN CUTÁNEA SECUNDARIA A MIELOMA MÚLTIPLE Y PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR** (Continuación)

Autor	Año	Caso	Edad	Sexo	Apariencia clínica	LOS/NLOS	Tipo de Ig	Tratamiento	Seguimiento*
Stankler y Davidson <sup>19</sup>	1974	36	43	V	Nódulos en brazo, axila, tórax e ingle	NLOS	IgA	RT, MN	ME (16 meses)
Ghosh y Sayeed <sup>20</sup>	1974	37	59	V	Nódulo en cara posterior de cuello	NLOS	ND	ND	ME (2 semanas)
Jancelewicz et al <sup>21</sup>	1975	38-41	ND	ND	ND	ND	IgD	ND	ND
Rodríguez et al <sup>22</sup>	1977	42	49	V	Nódulos en cuero cabelludo, cara y tórax	NLOS	IgA	CFM, MPH, C, P, DR, CT	ME (6 meses)
Alberts y Linch <sup>23</sup>	1978	43	58	V	Nódulos en tronco	NLOS	IgA	MPH, A, BCNU, RT	ME (6 meses)
		44	65	V	Nódulos en hombro	NLOS	IgG	CFM, MPH, P, A, BCNU	ME (1 mes)
Gómez et al <sup>24</sup>	1978	45	53	V	Nódulos en abdomen y muslos	NLOS	IgD <sub>λ</sub>	CFM, MPH, VC, P	ME (1 mes)
Jorizzo et al <sup>25</sup>	1979	46	53	V	Nódulos en brazo derecho	LOS	IgG <sub>κ</sub>	MPH, RT	VCE (1 año)
Sun et al <sup>26</sup>	1979	47	62	V	Nódulos en cuero cabelludo y detrás de la oreja	LOS	PBJ	MPH, P, RT	ME (19 meses)
Tschen et al <sup>27</sup>	1980	48	58	V	Nódulos subcutáneos en axila, hombro y pie	NLOS	IgA <sub>λ</sub>	CFM, MPH, A, VC	ND
Swanson et al <sup>28</sup>	1981	49	64	V	Nódulos en hombro izquierdo	NLOS	IgM	ND	ND
Shah et al <sup>29</sup>	1982	50	62	F	Múltiples nódulos salpicados por el cuerpo	NLOS	IgA <sub>λ</sub>	MPH	ME (11 meses)
Cuesta et al <sup>30</sup>	1982	51	44	M	Múltiples nódulos en cuero cabelludo, cara, cuello y tórax	NLOS	IgG <sub>λ</sub>	RT, CPH, MPH, P, VC, BCNU	ME (4 meses)
Cavo et al <sup>31</sup>	1983	52	60	V	Placa eritematosa con un nódulo en región preesternal	LOS	IgG <sub>λ</sub>	RT	VSE (3 años)
Fayol et al <sup>32</sup>	1985	53	56	V	Nódulos en espalda	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	MPH, VC, BCNU, P	VCE (19 meses)
		54	58	V	Nódulos en pared anterior del tórax	NLOS	PBJ	VC, MPH, BCNU	ME (7 meses)
Horiuchi et al <sup>33</sup>	1985	55	79	V	Nódulos en abdomen	NLOS	IgD <sub>λ</sub>	MPH	ME (10 meses)
Patterson et al <sup>34</sup>	1988	56	67	V	Nódulos en tórax	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	MPH, P, RT	ME (2 meses)
		57	75	M	Nódulos en mamas y pared abdominal	NLOS	ND	RT	ME (2 semanas)
		58	60	V	Nódulos subcutáneos en cuello, axila y tórax	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	CFM	ME (6 semanas)
		59	68	M	Nódulos en oreja y hombros	NLOS	ND	«Quimioterapia»	ME (2 años)
		60	62	V	Nódulos en el dorso de ambas manos	NLOS	IgG <sub>λ</sub>	CFM, MPH, VC, C, P, RT	ME (38 meses)
Tomás et al <sup>35</sup>	1988	61	68	V	Nódulos en abdomen	LOS	ND	VB, C, A, D	ME (4 semanas)
Torné et al <sup>36</sup>	1990	62	57	V	Nódulo purpúrico ulcerado en pierna izquierda	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	ND	ME (9 meses)
		63	75	V	«Masa subcutánea»	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	ND	ME (9 meses)
		64	62	M	Placas violáceas en tórax	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	ND	VCE (8 años)
		65	61	V	Pápulas, placas y úlceras en tórax, espalda, brazos y piernas	NLOS	ND	ND	ND
Kois et al <sup>37</sup>	1991	66	65	M	Nódulos en mamas, brazo y región glútea	NLOS	IgA <sub>κ</sub>	ND	ME (4 meses)
		67	58	M	Nódulos en encías y cara posterior del cuello	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	ND	ME (18 meses)

(Continúa)

**TABLA 1. REVISIÓN DE LA LITERATURA MÉDICA DE PACIENTES CON AFECTACIÓN CUTÁNEA SECUNDARIA A MIELOMA MÚLTIPLE Y PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR** (Continuación)

Autor	Año	Caso	Edad	Sexo	Apariencia clínica	LOS/NLOS	Tipo de Ig	Tratamiento	Seguimiento*
Kois et al <sup>37</sup> (cont.)	1991	68	79	V	Nódulo en tórax	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	ND	ME (1 mes)
		69	52	M	Nódulo en frente	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	ND	ME (5 meses)
		70	36	M	Nódulos en muslo, ingle y tórax	NLOS	IgA <sub>κ</sub>	ND	ME (1 mes)
Andry et al <sup>38</sup>	1991	71	70	V	Nódulos en tórax, axilas y piernas	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	CFM, P	ND
Deam et al <sup>39</sup>	1991	72	63	M	Nódulos en hombro izquierdo	NLOS	IgD <sub>λ</sub>	MPH, P, A, C, CFM	ME (1 mes)
Giraldo et al <sup>40</sup>	1993	73	72	M	Nódulos en abdomen, espalda y muslos	NLOS	IgA <sub>λ</sub>	VB, VC, MPH, P	ME (6 meses)
Thomas et al <sup>41</sup>	1993	74	57	V	Nódulos en mentón, cabeza, tronco, brazo izquierdo e ingle	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	RT, I, «Múltiples regímenes de quimioterapia»	ME (2 años)
Tsutani et al <sup>42</sup>	1993	75	72	M	Hinchazón difusa de extremidad inferior izquierda	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	VC, CFM, P, I	ME (4 meses)
Carere et al <sup>43</sup>	1993	76	61	M	Nódulos en mamas, muslos y piernas	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	RT, MPH, P, VC, A, D	ME (6 años)
Shpilberg et al <sup>44</sup>	1994	77	46	M	Nódulos en cuero cabelludo y brazos	NLOS	IgA	CFM; MPH, VC, I, A, D, RT	ME (3 meses)
Torres-Peris et al <sup>45</sup>	1994	78	72	V	Nódulos en cuero cabelludo tórax y lengua	NLOS	IgG <sub>λ</sub>	ND	ME (ND)
Hauschild et al <sup>46</sup>	1996	79	45	V	Nódulos en espalda, antebrazo y pierna	NLOS	IgG <sub>λ</sub>	CFM, VC, A, D, P	ME (12 meses)
Wiseman et al <sup>47</sup>	1997	80	70	V	Nódulo subcutáneo en mama derecha	NLOS	ND	ND	ND
Lallemant et al <sup>48</sup>	1998	81	53	V	Nódulos en cara, tórax, abdomen y brazos	NLOS	IgA <sub>κ</sub>	MPH, P	ME (3 semanas)
Aboulafia et al <sup>49</sup>	1998	82	38	V	Hinchazón facial	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	RT, CFM, ET, PR	VSE (2 años)
Patel et al <sup>50</sup>	1998	83	67	V	Nódulos en manos y piernas	NLOS	IgD <sub>λ</sub>	RT, C, DR	VCE (4 meses)
Jedlicka et al <sup>51</sup>	1998	84	62	V	Nódulos en abdomen	NLOS	IgA <sub>λ</sub>	RT, A, BCNU, CFM, MPH, D	ME (ND)
Kato et al <sup>52</sup>	1999	85	67	M	Nódulos en tronco y cuero cabelludo	NLOS	IgA <sub>λ</sub>	VC, MPH, CFM, P	ND
Iwasaki et al <sup>53</sup>	2000	86	63	V	Nódulos subcutáneos en tronco	NLOS	IgD <sub>λ</sub>	MPH, BCNU, VC, I	ME (ND)
Ramachandran y Duggal <sup>54</sup>	2000	87	46	V	Nódulos subcutáneos en tórax, abdomen y espalda	NLOS	IgG	MPH, P	ME (2 meses)
Rodríguez-Vázquez et al <sup>55</sup>	2001	88	55	V	Nódulos en tórax	NLOS	IgG <sub>λ</sub>	VC, A, P, CFM, RT, TMO	ME (18 meses)
Jegou et al <sup>56</sup>	2001	89	74	V	Nódulo hemorrágico en ingle izquierda	NLOS	IgG <sub>λ</sub>	RT, MPH, VC, A, D, P	ME (6 meses)
Weihrauch y Diehl <sup>57</sup>	2001	90	42	V	Nódulos en tórax y abdomen	NLOS	ND	MPH, ID, D, RT	ND
Güvenç et al <sup>58</sup>	2001	91	70	V	«Lesiones cutáneas palpables en brazos y piernas»	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	ND	ME (12 meses)
Avigdor et al <sup>59</sup>	2001	92	40	V	Nódulos subcutáneos salpicados por todo el cuerpo	NLOS	IgG <sub>κ</sub>	TMO	ND

\*Después del desarrollo de las lesiones cutáneas.

V: varón; M: mujer; ND: no descrito; LOS: lesiones óseas subyacentes; NLOS: no lesiones óseas subyacentes; PBJ: proteína de Bence-Jones; CFM: ciclofosfamida; MPH: melfalán; VB: vinblastina; VC: vincristina; C: carmustina; P: prednisona; PI: prednisolona; DR: daunorubicina; CT: citarabina; A: adriamicina; I: interferón-α; D: dexametasona; E: eritropoyetina; MN: mostaza nitrogenada; ET: etopósido ID: idarubicina; PR: procarbazona; TMO: trasplante de médula ósea; ME: muerto por la enfermedad, VCE: vivo con la enfermedad; VSE: vivo sin evidencia de enfermedad.

clonal, su fuente y las diluciones empleadas aparecen enumerados en la tabla 2.

En 22 casos en los que después de realizar los estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos aún disponíamos de tejido adicional, se realizaron investigaciones de reordenamiento del gen *J<sub>H</sub>* de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Por esta misma técnica también se investigó en estos 22 casos la presencia de material genético del virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8) y del virus de Epstein-Barr (VEB).

Para la extracción del ADN, entre 4 y 10 cortes de 10 µM del material incluido en parafina de cada bloque de biopsia cutánea se desparafinó con pases sucesivos por xilol y etanol y se digirió el tejido con 0,6 mg proteínaasa K durante la noche previa a cada estudio. El ADN obtenido se purificó mediante el kit QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Alemania) y se extrajo con 150 µl de búfer tamponado. La presencia de ADN sujeto a amplificación se confirmó utilizando un gen específico para PCR del factor V. Las investigaciones de reordenamiento del gen *J<sub>H</sub>* se llevaron a cabo con 50 µM de la siguiente estructura de *primers* específicos: FR3: 5' -ACACGGCYGTRTATTACTGT-3' y fluorescente (Cy-5-marcado) J<sub>H</sub>: 5'-ACCTGAGGAGACGGTGACC-3'. Muestras de tejido de un linfoma B de células grandes de las extremidades inferiores se procesaron con idéntica técnica y se utilizaron como control positivo. Los estudios de PCR se llevaron a cabo con 1,5 mM de Cl<sub>2</sub>Mg, 50 mM de ClK, 10 mM de Tris-ClH a pH 9,0, 200 mM de dNTPs en cada muestra y 1,5 U de taq-polimerasa para un volumen final de 25 µl bajo las siguientes condicio-

nes: 20 s a 94 °C, 20 s a 62 °C y 20 s más a 72 °C durante 33 ciclos. Después de la desnaturalización durante 2,5 min a 85 °C, todas las muestras se aplicaron en un gel de electroforesis desnaturalizado de alta resolución (ReproGel, Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg, Alemania) y se procedió a la electroforesis a 55 °C y 30 W durante 200 min. La visualización de los productos fluorescentes de PCR se llevó a cabo mediante un sistema informático de análisis fragmentado (Fragment Analyzer, Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg, Alemania) conectado a un secuenciador de láser automático (AlfExpress II, Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg, Alemania). Para la investigación de HHV-8, los estudios de PCR se llevaron a cabo en las siguientes condiciones: 20 s a 94 °C, 20 s a 58 °C y 20 s más a 72 °C durante 40 ciclos utilizando 80 µM de KSHV-1: 5'-AGCC-GAAAGGATTCCACCAT-3' como *primer* de avance y 80 µM de KSHV-2: 5'-TCCGTGTTGTCTACGTCCAG-5' como *primer* reverso. Para las investigaciones del VEB, la PCR se llevó a cabo con 50 µM de los *primers* EBV-1: 5'-CGCAGGGATGCCTGGACACA-3' y EBV-2: 5'-CTG TTTGTGGGCCTTGTGGC-3'. Después de una desnaturalización inicial durante 3 min a 94 °C, las muestras migraron en el gel de electroforesis durante 30 s a 94 °C, 30 s a 69 °C y 20 s más a 72 °C durante 40 ciclos. Ambas investigaciones de PCR viral fueron llevadas a cabo con 1,5 mM Cl<sub>2</sub>Mg, 50 mM ClK, 10 mM de Tris-ClH a pH 9,0, 200 mM de dNTP en cada muestra y 1,5 U de taq-polimerasa para un volumen final de 25 µl. Todas las muestras migraron en un gel de agarosa al 2 % fueron teñidas con bromuro etídico y visualizadas bajo luz ultravioleta (302 nm).

**TABLA 2. ANTICUERPOS USADOS EN ESTE ESTUDIO**

Anticuerpo	m/p	RAIC	Dilución	Fuente
IgA	p	Sí	1:60.000	Dako, Glostrup, Dinamarca
IgD	m	Sí	1:5.000	Dako, Glostrup, Dinamarca
IgG	m	Sí	1:5.000	Dako, Glostrup, Dinamarca
Kapa	m	Sí	1:8.000	Dako, Glostrup, Dinamarca
Lambda	m	Sí	1:4.000	Dako, Glostrup, Dinamarca
CD10	m	Sí	1:20	Novocastra, New Castle, Reino Unido
CD20	m	Sí	1:500	Dako, Glostrup, Dinamarca
CD31	m	Sí	1:30	Dako, Glostrup, Dinamarca
CD38 (VS38c)	m	Sí	1:3.000	Dako, Glostrup, Dinamarca
CD43	m	Sí	1:100	Dako, Glostrup, Dinamarca
CD56	m	Sí	1:200	Zymed, San Francisco, CA, EE.UU.
CD68 (PGM1)	m	Sí	1:200	Dako, Glostrup, Dinamarca
CD79a	m	Sí	1:50	Dako, Glostrup, Dinamarca
CD138 (Syndecan-1)	m	Sí	1:2.000	Serotec, Oxford, Reino Unido
Cyclin D1	m	Sí	1:200	Dako, Glostrup, Dinamarca
EMA	m	Sí	1:200	San Ramon, CA, EE.UU.
AE1/AE3	m	Sí	1:50	Dako, Glostrup, Dinamarca
Lisozima	p	Sí	1:2.000	Dako, Glostrup, Dinamarca
Mieloperoxidasa	p	Sí	1:2.000	Dako, Glostrup, Dinamarca
Elastasa neutrofilica	m	No	1:100	Dako, Glostrup, Dinamarca
Topoisomerasa II	m	Sí	1:600	Dako, Glostrup, Dinamarca

m: monoclonal; p: policlonal; RAIC: recuperación de antígenos inducida por el calor.

**TABLA 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TIPO DE MIELOMA, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE 40 PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE Y LESIONES CUTÁNEAS ESPECÍFICAS**

Caso	Edad	Sexo	Clínica	Tipo de Ig	Tratamiento	Seguimiento*
1	75	M	Nódulos en la parte baja de la espalda	IgA <sub>κ</sub>	VC, BCNU, A, D, MPH, CFM, TMO	ME (7 meses)
2	73	V	Nódulos en el tórax	IgA <sub>λ</sub>	CFM, MPH, E, D	ME (pocos días)
3	70	V	Nódulos en el cuero cabelludo y abdomen	IgG <sub>κ</sub>	VC, BCNU, A, D, MPH, CFM	ME (2 meses)
4	59	M	Nódulos y placas en tronco y abdomen	IgA <sub>λ</sub>	MPH, PD	MEF (6 meses)
5	75	M	Múltiples nódulos en el abdomen	IgA <sub>λ</sub>	NC	SS
6	70	M	Pápulas en el tronco	IgA <sub>λ</sub>	MPH, PI	ME (2 meses)
7	72	V	Nódulos en el abdomen	IgG <sub>κ</sub>	CFM, MPH	ME (3 meses)
8	49	V	Edema periorbitario y nódulos en brazos	IgA <sub>λ</sub>	CFM, MPH	ME (3 meses)
9	62	V	Nódulos en cuero cabelludo y tórax	IgG <sub>κ</sub>	CPM, MPH, BCNU	ME (6 meses)
10	74	V	Nódulos en tórax, placa en espalda	IgG <sub>κ</sub>	MPH, BCNU, A, D	ME (2 años)
11	68	M	Nódulos en tórax y abdomen	IgG <sub>λ</sub>	CFM, MPH	ME (6 meses)
12	62	V	Pápulas en tórax, cara y brazos	IgA <sub>λ</sub>	CFM, MPH, P, PR, PD	ME (8 meses)
13	59	V	Nódulos en tórax, abdomen y brazos	IgG <sub>κ</sub>	CFM, MPH	ME (5 meses)
14	62	V	Nódulos en espalda	IgA <sub>κ</sub>	CFM, MPH, P, VB	ME (6 meses)
15	80	V	Nódulos en cara, tórax e ingle	IgG <sub>κ</sub>	MPH, PD, VC, CT	ME (4 meses)
16	63	M	Nódulos en ambas mamas	IgD <sub>λ</sub>	CFM, MPH, VC, D	ME (8 meses)
17	59	V	Pápulas en cara, cuero cabelludo y tórax	IgG <sub>λ</sub>	CFM, MPH, P	SS
18	75	V	Nódulos en cuero cabelludo y tórax	IgA <sub>λ</sub>	CFM, MPH, BCNU	ME (4 meses)
19	69	M	Pápulas en brazos y espalda	IgA <sub>λ</sub>	MPH, VC, A, P	ME (12 meses)
20	57	V	Nódulos en tórax y brazos	IgG <sub>κ</sub>	CFM, MPH, P	ME (8 meses)
21	64	V	Nódulos en cuero cabelludo y cara	IgG <sub>κ</sub>	CFM, MPH, A, PD	ME (6 meses)
22	70	V	Nódulos en tórax y abdomen	IgD <sub>λ</sub>	NC	SS
23	56	M	Nódulos en región preesternal	IgA <sub>κ</sub>	CFM, MPH, VC, P	ME (8 meses)
24	60	V	Nódulos en cara, cuero cabelludo y brazos	IgG <sub>λ</sub>	CFM, MPH, TMO, E	ME (10 meses)
25	56	M	Pápulas en pared anterior del abdomen	IgA <sub>λ</sub>	CFM, MPH, P	ME (6 meses)
26	65	V	Nódulos en pared anterior del abdomen	NC	NC	SS
27	60	M	Pápulas en parte baja de la espalda	IgG <sub>κ</sub>	CFM, MPH, P, VC	ME (8 meses)
28	64	M	Pápulas y nódulos en tórax	IgA <sub>κ</sub>	CFM, MPH, A, P	ME (3 meses)
29	62	V	Nódulos en ingle	IgG <sub>λ</sub>	CFM, MPH, P	ME (10 meses)
30	76	V	Nódulos en tórax y abdomen	IgA <sub>λ</sub>	CFM, MPH, P	ME (5 meses)
31	65	V	Pápulas en tórax y abdomen	IgG <sub>κ</sub>	CFM, MPH, VC, P	ME (8 meses)
32	60	V	Nódulos en espalda	IgG <sub>κ</sub>	CFM, MPH, I, TMO	ME (14 meses)
33	56	M	Pápulas y nódulos en el tórax	IgA <sub>λ</sub>	NC	SS
34	61	V	Nódulos en cuero cabelludo y espalda	IgG <sub>κ</sub>	CFM, MPH, I	VCE (3 meses)
35	69	V	Nódulos en abdomen e ingles	IgA <sub>κ</sub>	CFM, MPH, P, A	ME (8 meses)
36	70	V	Pápulas y nódulos en tórax	IgG <sub>κ</sub>	CFM, MPH, TMO, I	VCE (4 meses)
37	60	M	Nódulos en parte baja de la espalda	IgA <sub>λ</sub>	CFM, MPH, P	ME (6 meses)
38	63	V	Nódulos en cuero cabelludo y tórax	IgG <sub>κ</sub>	CFM, MPH, TMO, I	VE (6 meses)
39	80	V	Nódulos en tórax y abdomen	IgG <sub>κ</sub>	CFM, MPH, A, P	ME (4 meses)
40	73	V	Nódulos en tórax y espalda	IgA <sub>λ</sub>	CFM, MPH, PD	ME (6 meses)

\*Después del desarrollo de las lesiones cutáneas.

M: mujer; V: varón; VC: vincristina; BCNU: carmustina; A: adriamicina; D: dexametasona; TMO: trasplante de médula ósea; E: eritropoyetina; PD: prednisolona; CFM: ciclofosfamida; MPH: melfalán; NC: no conocido; VB: vinblastina; DR: daunorubicina; CT: citarabina; I: interferón-α; MN: mostaza nitrogenada; ET: etopósido; ID: idarubicina; PR: procarbazona; ME: muerte por la enfermedad; MCNR: muerte de causa no relacionada; VCE: vivo con la enfermedad; NEE: No evidencia de enfermedad; SS: sin seguimiento.

En estos mismos 22 casos se realizaron estudios de FISH para investigar la delección del gen del retinoblastoma (*rb1*). Estos estudios se llevaron a cabo siguiendo la técnica previamente descrita por Kuchinka et al<sup>61</sup>. Brevemente, esta técnica consiste en desparafinar una muestra de tejido de 50  $\mu$ M de espesor e incubarla con 1 mg de colagenasa XI durante 2 h. Posteriormente esta muestra se incubaba con una solución de tripsina/EDTA al 0,05 % durante 1-2 h. Los núcleos celulares desprendidos son recuperados sobre portas y calentados a 50 °C. Después de deshidratar las muestras, estas se incuban con una solución pretratamiento (Oncor Appligene, Heidelberg, Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante con proteínasa K (150  $\mu$ g/ml). Después de deshidratar las muestras se realiza la hibridación durante toda la noche con una sonda *rb1* marcada con espectro naranja (Vysis, Bergisch Gladbach, Alemania), lavada con 60 % formamida y un búfer de citrato sódico-cloruro sódico durante 15 min a 45 °C y se contrasta con DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol). Las señales se visualizaron con un microscopio Axioplan 2 (Zeiss, Göttingen,

Alemania) usando un filtro de banda única DAPI para la identificación de los núcleos y un filtro de banda estrecha para la visualización del espectro naranja (Vysis, Bergisch Gladbach, Alemania). Como controles positivos se utilizaron muestras de biopsias conteniendo piel normal.

## RESULTADOS

Las características clínicas de nuestros 40 pacientes se enumeran en la tabla 3. Brevemente, 27 pacientes eran varones y 13 mujeres, con unas edades que oscilaban entre los 56 y los 80 años, con una edad media de 65,57 años. Desde el punto de vista clínico, la morfología más frecuente de las lesiones era la de múltiples pápulas o nódulos de consistencia firme, salpicados por distintas áreas corporales, pero preferentemente localizados en la pared anterior del tórax, pared anterior del abdomen y espalda (fig. 1). En algún caso raro la lesión consistía en una placa que era el resultado de la confluencia de los nódulos. La coloración de las le-

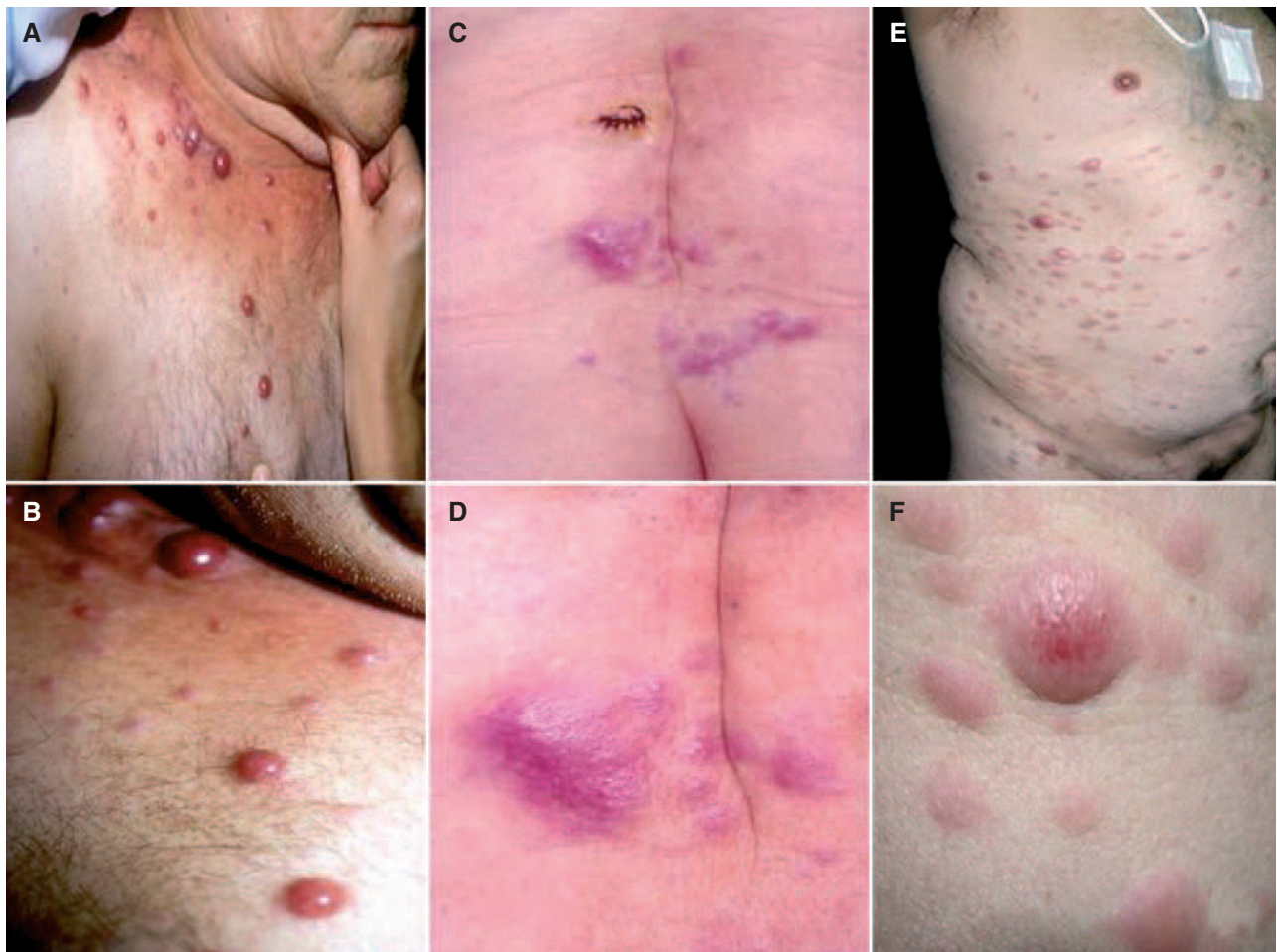


Fig. 1.—Morfología clínica de las lesiones. A) y B) Nódulos en la pared anterior del tórax. C) y D) Placas eritematosas en región lumbosacra. E) y F) Nódulos y placas salpicados por tórax y abdomen.



siones era eritematosa o violácea y estaban cubiertas por una epidermis tersa y brillante, pero no se observaron lesiones ulceradas.

En 39 de los 40 pacientes se conocía el tipo de inmunoglobulina monoclonal producida por las células plasmáticas neoplásicas del mieloma múltiple: 18 pacientes tenían un mieloma IgA (5 IgA<sub>κ</sub> y 13 IgA<sub>λ</sub>), 19 pacientes tenían un mieloma IgG (15 IgG<sub>κ</sub> y 4 IgG<sub>λ</sub>) y 2 pacientes tenían un mieloma IgD<sub>λ</sub>.

Desde el punto de vista histopatológico (fig. 2), las lesiones cutáneas podían clasificarse en dos grandes

patrones morfológicos: *a)* nodular, y *b)* difuso intersticial. El patrón nodular era el más frecuente, ya que se observaba en 24 casos, mientras que el patrón intersticial sólo estaba presente en 13 de los casos. En aquellos pacientes que tenían más de una biopsia cutánea, el patrón nodular o intersticial de la biopsia inicial, persistía en las biopsias sucesivas. En 3 casos (casos 1, 17 y 19) se observaba una combinación de ambos patrones, nodular e intersticial en la misma biopsia. Excepto en 5 casos (casos 7, 14, 15, 29 y 33), en los que se observaba sólo una afectación focal de la dermis, en el resto de los casos la infiltración por células plasmáticas neoplásicas afectaba a todo el espesor de la dermis, incluyendo la dermis papilar y reticular. La epidermis estaba preservada en todos los casos y en la mayoría de los casos se observaba una estrecha banda de dermis papilar respetada. El infiltrado de células plasmáticas neoplásicas se extendía a la hipodermis en 5 casos (casos 1, 6, 8, 19 y 27), con una afectación predominantemente lobulillar, aunque también se observaban hileras de células plasmáticas neoplásicas dispuestas intersticialmente entre los haces de colágeno de los septos hipodérmicos. El patrón nodular estaba constituido por uno o varios agregados de células plasmáticas neoplásicas dispuestos en forma de masas tumorales cohesivas. En contraste, el patrón intersticial difuso estaba constituido por cordones o hileras de células plasmáticas neoplásicas dispuestas entre los haces de colágeno de la dermis. En algunos casos, estas células plasmáticas neoplásicas eran fácilmente identificables como tales, ya que mostraban las características citomorfológicas habituales (núcleo excéntrico con cromatina en rueda de carro, halo claro paranuclear y amplio citoplasma ligeramente basófilo) y a veces eran binuclea-

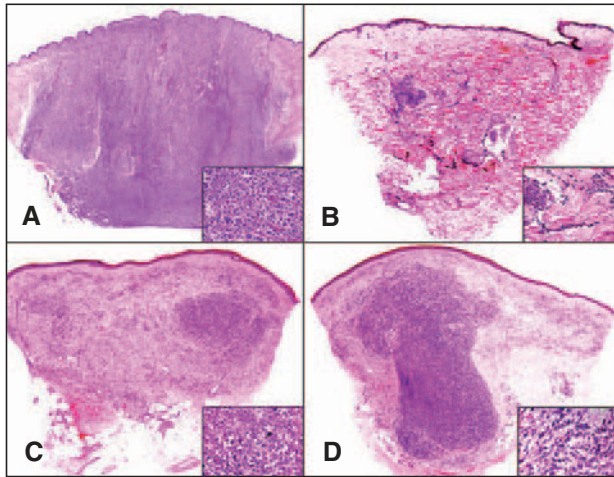


Fig. 2.—Patrones histopatológicos. A) Patrón nodular; B) patrón intersticial; C) patrón mixto, combinando infiltración nodular e intersticial; D) en este caso el patrón era nodular, pero lo llamativo era la morfología fusiforme de las células plasmáticas neoplásicas. Con cada patrón se muestra un detalle a gran aumento con las características citológicas de las células neoplásicas.

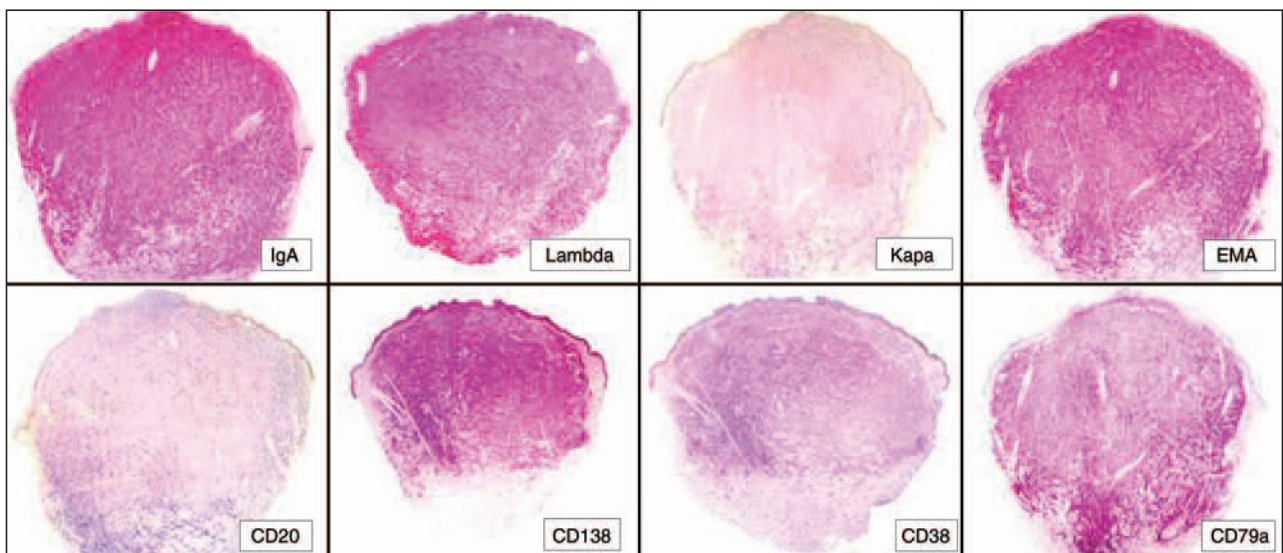


Fig. 3.—Características inmunohistoquímicas de uno de los casos. Intensa expresión de IgA en las células neoplásicas. La mayoría de las células expresan las cadenas ligeras λ, pero son negativas para las cadenas ligeras κ. La mayoría de las células neoplasias también expresan positividad para el antígeno de membrana epitelial (EMA). Otras características inmunohistoquímicas de las células plasmáticas neoplásicas son la escasa positividad del CD20 y CD38 y la intensa inmunoreactividad para el CD138 y CD79a.

das o multinucleadas. Sin embargo, en otros casos estas células neoplásicas infiltrando la dermis mostraban un núcleo vesiculoso y pleomórfico, con nucléolo prominente y un citoplasma granular y eosinófilo. En estos casos resultaba difícil identificar la verdadera naturaleza de estas células debido a sus características citológicas, ya que correspondían a plasmoblastos inmaduros. En 3 casos (casos 6, 14 y 28), las células plasmáticas neoplásicas que infiltraban la dermis mostraban una morfología fusiforme, lo que determinaba que, desde el punto de vista histopatológico, la lesión pareciera más un sarcoma que una infiltración cutánea por un mieloma múltiple. En los casos en que la infiltración dérmica estaba predominantemente constituida por plasmoblastos inmaduros, se observaban frecuentes figuras de mitosis, muchas de ellas atípicas. No se observaron cuerpos de Russel citoplasmáticos ni cuerpos de Dutcher intranucleares.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico (fig. 3), las células plasmáticas neoplásicas de la dermis mostraban una intensa inmunorreactividad para CD79a, CD138 y antígeno de membrana epitelial (EMA), así como una expresión variable de CD38 y CD43. En 3 casos (casos 3, 17 y 25) las células neoplásicas expresaban CD56, pero este marcador resultó negativo en el resto de los casos. La topoisomerasa II marcó los núcleos de numerosas células plasmáticas infiltrando la dermis, con una proporción variable del 30 al 60 % de las células, según los casos. El resto de los marcadores estudiados resultaron negativos en todos los casos (tabla 4).

En todos los casos, las células plasmáticas neoplásicas de la dermis segregaban inmunoglobulinas, y en cada caso el tipo de inmunoglobulina producida, así como la restricción de cadena ligera detectada, se correspondía con los obtenidos en los estudios inmunoelectroforéticos del suero de cada paciente, lo que también apoyaba la naturaleza neoplásica y monoclonal de las células plasmáticas que infiltraban la dermis.

En los 22 casos en los que se llevaron a cabo estudios de reordenamiento del gen *J<sub>H</sub>* de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas mediante PCR (figs. 4-7) se demostró reordenamiento monoclonal, mientras que las investigaciones virales para tratar de identificar material genético del virus HHV-8 y del VEB dieron resultados negativos en todos los casos.

En los 22 casos estudiados mediante FISH se pudo demostrar la delección del gen *rb1* del retinoblastoma en las células plasmáticas neoplásicas que infiltraban la dermis (fig. 8).

### DISCUSIÓN

Resulta difícil llevar a cabo una revisión de la literatura médica de los casos descritos con afectación cutánea metastásica en pacientes con mieloma múltiple. Esta dificultad se debe, en primer lugar, a que muchos

de estos casos fueron simplemente listados como casos formando parte de una serie general de pacientes con mieloma múltiple, sin que los autores prestaran atención especial a la descripción de las características cli-

**TABLA 4. RESULTADOS INMUNOHISTOQUÍMICOS**

Anticuerpo	Resultado
IgA	+++ (18 casos)
IgD	+++ (2 casos)
IgG	+++ (19 casos)
Kapa	+++ 20 casos (15 IgG y 5 IgA)
Lambda	+++ 19 casos (13 IgA, 4 IgG y 2 IgD)
CD10	-
CD20	-
CD31	- (sólo + en células endoteliales)
CD38 (VS38c)	+/-
CD43	+/-
CD56	++ (en 3 casos)
CD68 (PGM1)	-
CD79a	+++
CD138	+++
(Syndecan-1)	
Cyclin D1	-
EMA	+++
AE1/AE3	-
Lisozima	-
Mieloperoxidasa	-
Elastasa neutrofilica	-
Topoisomerasa II	++

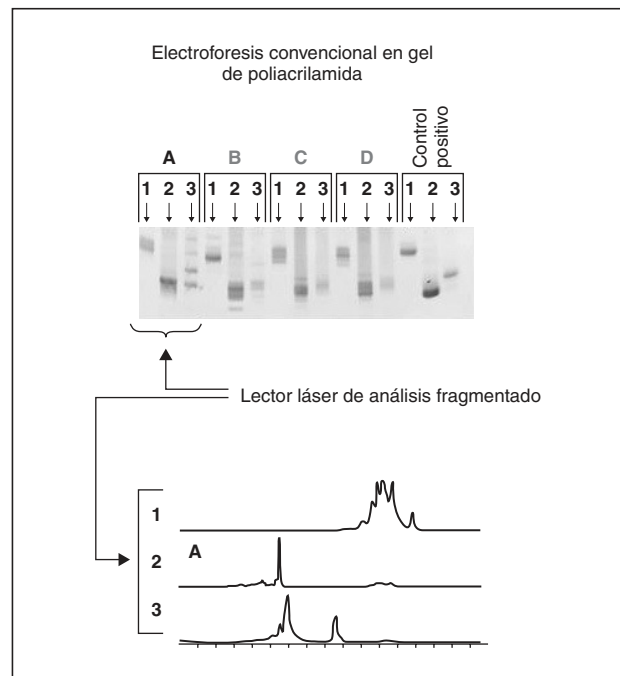


Fig. 4.—Comparación entre los resultados de los estudios de reordenamiento genético del gen *J<sub>H</sub>* por PCR en electroforesis convencional en gel de poliacrilamida y lectura mediante un lector de láser de análisis fragmentado.

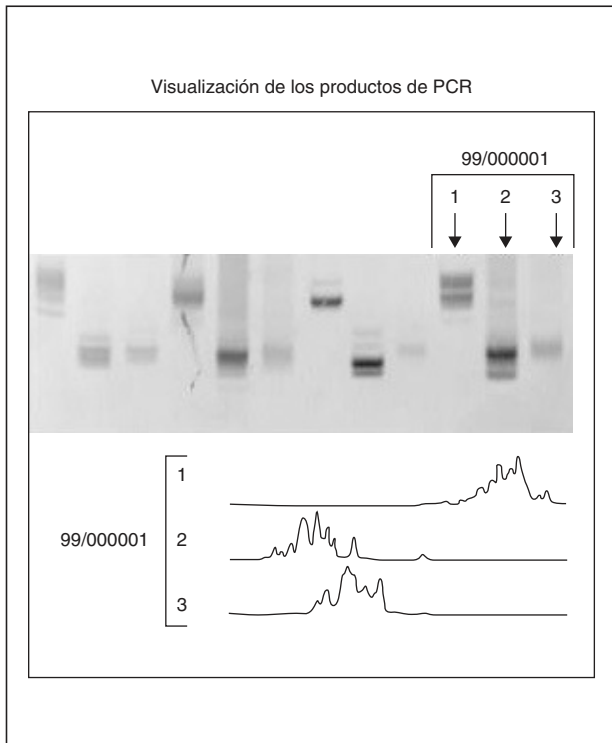


Fig. 5.—Comparación entre electroforesis convencional y el lector de láser de análisis fragmentado en 3 casos de infiltrados reactivos de células plasmáticas en los que no se observa reordenamiento monoclonal: la gráfica muestra varios picos (reordenamiento policlonal o imagen «en cordillera»).

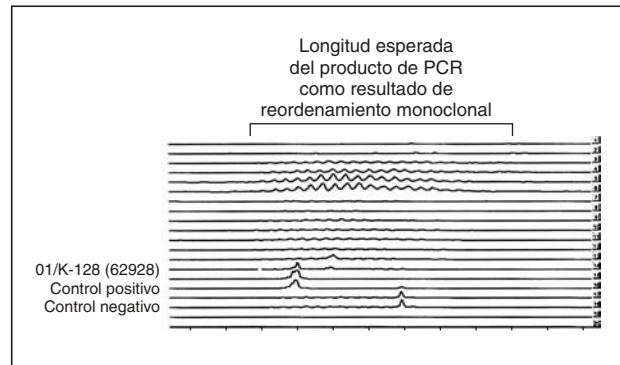


Fig. 7.—Gráfica con el lector de láser fragmento mostrando reordenamiento monoclonal positivo de uno de los casos de esta serie de mieloma múltiple con infiltración cutánea específica.

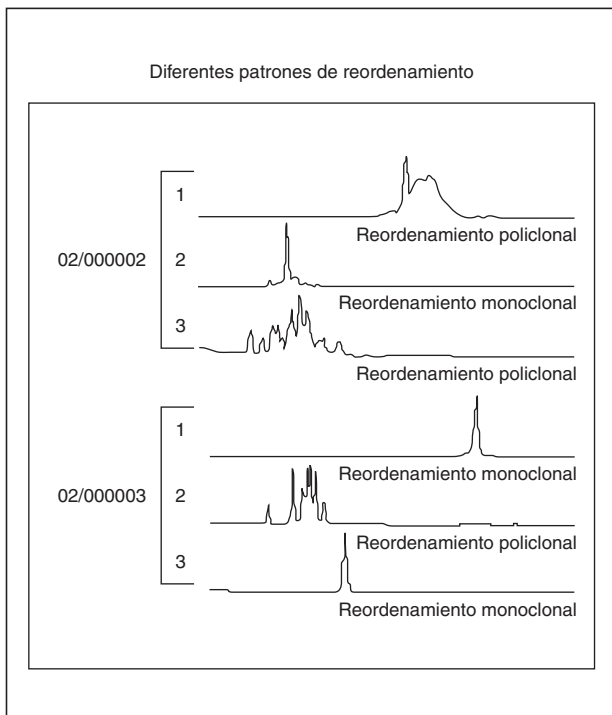


Fig. 6.—Gráficas con el lector de láser de análisis fragmentado de 6 casos. En unos se observa reordenamiento monoclonal (un solo pico), mientras que en los casos de reordenamiento policlonal se observan varios picos (imagen «en cordillera»).

nicopatológicas o inmunopatológicas de las lesiones cutáneas. Otra dificultad de esta revisión viene determinada porque algunos de los pacientes aparecen descritos en artículos muy antiguos, donde es difícil, por no decir imposible, conocer con exactitud las características particulares de estos pacientes. Por ejemplo, la mayoría de los autores citan a Bruno Bloch como el primer autor que describió en 1910<sup>1</sup> un paciente con mieloma múltiple y afectación cutánea específica. Sin embargo, una lectura detallada de largo y denso artículo de Bruno Bloch demuestra que el paciente en cuestión se trataba de «un hombre que tenía pequeñas máculas eritematosas que evolucionaban hacia pápulas amarillentas o marrón-rojizas o a pequeños nódulos cubiertos de escamocrosta. Estas lesiones cutáneas aparecían en forma de erupciones recidivantes, con lesiones diseminadas por toda la superficie corporal, incluyendo el tronco, los brazos y los muslos. Las lesiones desaparecían espontáneamente dejando pequeñas cicatrices atróficas hipopigmentadas. El paciente presentó múltiples episodios recurrentes de este tipo de lesiones durante muchos años. Histopatológicamente, las lesiones mostraban necrosis de la epidermis, con un infiltrado denso de células redondas y alguna célula plasmática aislada. Cuando el paciente tenía 67 años, y muchos años después de haber sufrido estos brotes recidivantes de lesiones cutáneas, se detectó proteína de Bence-Jones en la orina, así como múltiples lesiones osteolíticas que afectan al húmero derecho, varias costillas y numerosas vértebras. El paciente falleció 2 años después con un mieloma múltiple y afectación de pleura, estómago y corazón». Pues bien, la lectura crítica de este trabajo, unánimemente considerado como la descripción original de un paciente con mieloma múltiple y afectación cutánea metastásica, lleva a la conclusión de que el diagnóstico era seguramente incorrecto, porque es muy improbable que un mieloma múltiple de lugar a brotes recidivantes de lesiones cutáneas específicas que regresen de forma espontánea. Obviamente el paciente falleció como consecuencia de un mieloma múltiple, pero es más probable que las

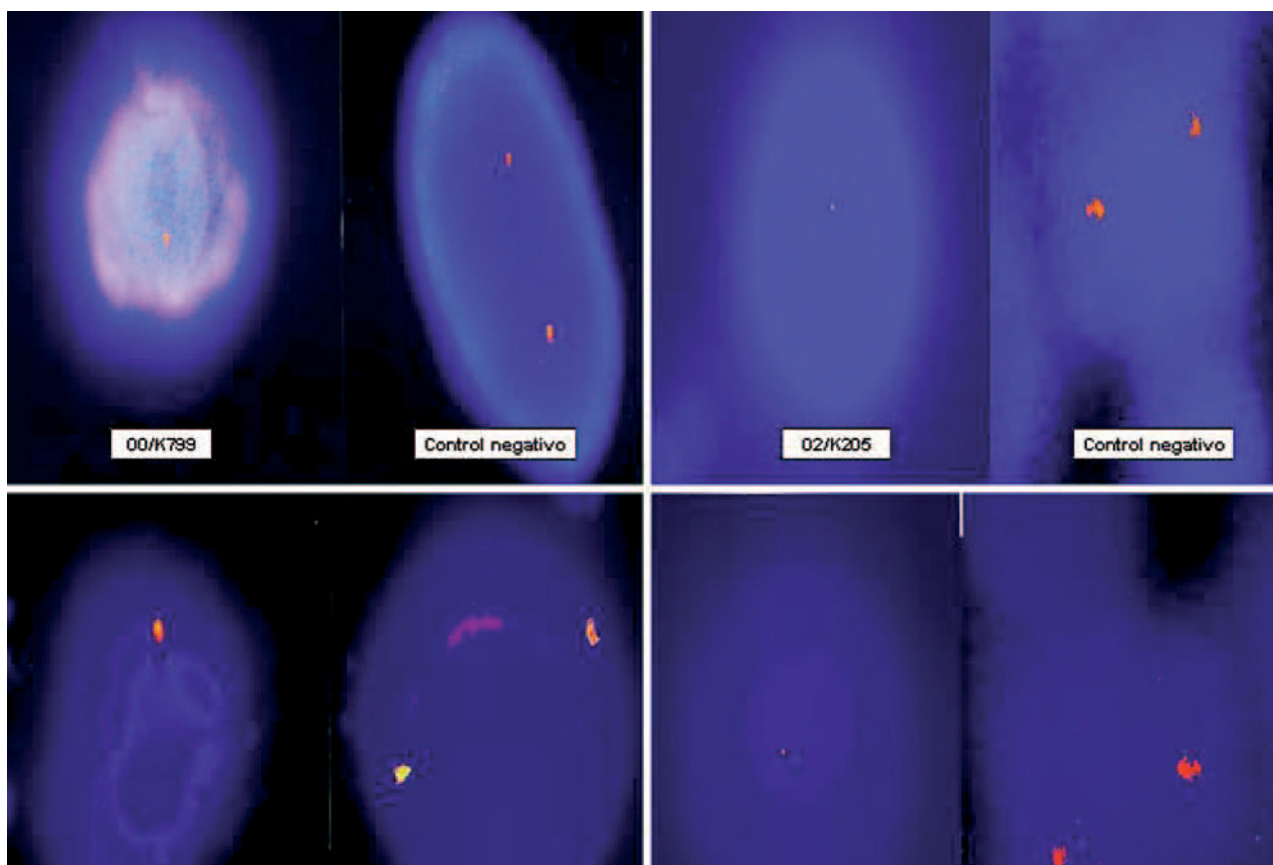


Fig. 8.—Imágenes de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de cuatro de los casos de este estudio en los que se observa delección del gen del retinoblastoma (*rb1*). Las células con la delección del gen *rb1* muestran un único punto fluorescente, mientras que en los controles negativos se observan dos.

lesiones cutáneas correspondieran a brotes recidivantes de pitiriasis liquenoide crónica o de papulosis linfomatoide, y no a una infiltración cutánea específica por el mieloma múltiple.

En cualquier caso, si se aceptan como válidos todos los casos descritos en la literatura médica de afectación cutánea metastásica por un mieloma múltiple, incluyendo tanto los que tenían lesiones osteolíticas subyacentes a las lesiones cutáneas como los que no, encontramos que el número total de casos es de 92, lo que habla de la extraordinaria rareza de este proceso (tabla 1). Si se analizan en conjunto las características clínicas de esta serie de 92 pacientes, recopilando todos los casos descritos en la literatura médica, los datos que obtenemos son los siguientes: se conocen datos clínicos de edad y sexo en 79 pacientes, de los cuales 59 eran hombres y 20 mujeres, con unas edades que oscilaban entre los 36 y 81 años y una edad media de 60,43 años. Las lesiones cutáneas en estos pacientes se describen como pápulas de 1 a 5 cm de diámetro, de consistencia firme, superficie lisa y color eritematoso o violáceo. También se han descrito algunos casos con lesiones en forma de placa y lesiones tumorales de gran tamaño, pero estos casos constituyen las excep-

ciones. Unos cuantos pacientes desarrollaron ulceración superficial e infección bacteriana de las lesiones cutáneas, pero ambos hallazgos son también poco frecuentes<sup>34</sup>. Unos pocos pacientes presentaron una única lesión cutánea, y lo más frecuente era que cada paciente tuviera múltiples lesiones salpicadas por la superficie cutánea. Estas lesiones cutáneas metastásicas de mieloma múltiple pueden aparecer en cualquier área de la superficie corporal, pero se desarrollaron con más frecuencia en el tronco y pared abdominal (58 pacientes), seguido en orden de frecuencia por el cuero cabelludo, la cara y el cuello (23 pacientes), las extremidades inferiores (18 pacientes) y las extremidades superiores (15 pacientes). Estas características clínicas de los 79 casos descritos en la literatura médica son superponibles a las de nuestra serie de 40 pacientes.

Algunos autores han postulado que la afectación cutánea específica en pacientes con mieloma múltiple no tiene lugar hasta que la masa tumoral total alcanza un peso de alto riesgo, que se considera de 2 a 3 kg<sup>19</sup>. Aunque las lesiones cutáneas pueden desarrollarse precozmente en el curso de la enfermedad o incluso ser la primera manifestación del proceso neoplásico de células plasmáticas<sup>3,29,48,55</sup>, lo más habitual es que las

lesiones cutáneas específicas en pacientes con mieloma múltiple o plasmocitoma extramedular aparezcan en estadios avanzados de la enfermedad. Es más, en la mayoría de los pacientes con lesiones cutáneas existe una gran diseminación del proceso neoplásico, por lo que la aparición de lesiones cutáneas se considera un signo de mal pronóstico que suele ir seguido de una corta supervivencia del paciente. Aunque existen algunos casos descritos de supervivencias prolongadas en pacientes con mieloma múltiple y lesiones de infiltración cutánea específica<sup>8,10,31,34,36,43</sup>, en general la mayoría de los pacientes fallecen durante los 12 meses siguientes al desarrollo de las lesiones cutáneas. En la autopsia de estos pacientes se demuestra la infiltración por células plasmáticas neoplásicas en múltiples órganos, lo cual confirma la diseminación del proceso.

Una revisión de la literatura médica de los casos descritos de mieloma múltiple con infiltración cutánea específica demuestra que el tipo de inmunoglobulina monoclonal producida por las células plasmáticas neoplásicas fue determinada en 60 (100 %) casos: en 38 (63 %) casos era IgG (19 [47 %] casos  $\kappa$ , 7 [18 %] casos  $\lambda$  y en 12 [31 %] casos no se describe el tipo de cadena ligera producida por la IgG monoclonal), en 15 (25 %) casos era IgA (3 casos [20 %]  $\kappa$ , 5 casos [33 %]  $\lambda$ , y en 7 casos [46 %] no se describe el tipo de cadena ligera producida por la IgA monoclonal), en 6 casos (10 %) era IgD (5 casos [83 %]  $\lambda$  y 1 caso [16 %] en el que no se describe el tipo de cadena ligera producido por la IgD monoclonal), en 1 (1 %) caso se trataba de un mieloma IgM (sin descripción del tipo de cadena ligera producida por la IgM monoclonal). En 3 casos se trataba un mieloma normoproteico con proteinuria de de Bence-Jones en la orina. Estos datos difieren ligeramente de los obtenidos en nuestros 40 casos, en los que en 39 (100 %) de

ellos se determinó el tipo de inmunoglobulina monoclonal producida por las células plasmáticas neoplásicas, con los siguientes resultados: 19 (47 %) casos era IgG (15 casos [79 %]  $\kappa$  y 4 casos [21 %]  $\lambda$ ), en 18 (45 %) era IgA (5 casos [26 %]  $\kappa$  y 13 [72 %]  $\lambda$ ), y en 2 casos (5 %) era IgD (2 casos [100 %]  $\lambda$ ). En la tabla 5 se comparan los resultados de los casos descritos en la literatura médica con los obtenidos en este estudio respecto al tipo de inmunoglobulina monoclonal producida por las células plasmáticas del mieloma, así como al tipo de cadena ligera de esta inmunoglobulina. Del análisis en su conjunto de estos datos se deduce que no existe un tipo especial de mieloma múltiple con capacidad exclusiva de extenderse la piel, pero en nuestra serie si se observa que los mielomas múltiples IgA poseen un mayor cutaneotropismo, ya que siendo la frecuencia general de mielomas múltiples IgA del 25 %, en los mielomas con infiltración cutánea los de tipo IgA representan el 45 % de los casos. Este hecho, de un mayor tropismo cutáneo por parte de los mielomas múltiples de tipo IgA, ya había sido postulado por algunos autores<sup>34</sup>, aunque se trataba de una serie de sólo 4 casos. Nuestra serie de 40 casos parece confirmar con mayor fuerza que los mielomas múltiples de tipo IgA muestran una mayor tendencia a desarrollar infiltración cutánea específica. También se ha postulado un comportamiento biológico más agresivo en los pacientes con lesiones cutáneas de un mieloma múltiple de tipo IgD y en la enfermedad de las cadenas ligeras<sup>17,34</sup>, pero el número de casos descritos es tan escaso que hace imposible extraer conclusiones válidas.

Desde el punto de vista histopatológico, las lesiones de afectación cutánea por un mieloma múltiple se pueden encuadrar dentro de dos patrones histopatológicos generales: nodular o difuso intersticial<sup>34</sup>. En

**TABLA 5.** COMPARACIÓN ENTRE EL TIPO DE INMUNOGLOBULINA MONOCLONAL Y EL TIPO DE CADENA LIGERA DE INMUNOGLOBULINA EN LOS CASOS DESCRITOS EN LA LITERATURA DE MIELOMA MÚLTIPLE CON AFECTACIÓN CUTÁNEA Y LOS CASOS OBJETO DE ESTE ESTUDIO

<i>Serie de la literatura</i>	<i>Serie de este estudio</i>
Número total de casos: 60 (100 %)	Número total de casos: 39 (100 %)
IgG: 38 (63%) casos 18 (47%) casos $\kappa$ 7 (18%) casos $\lambda$ 13 (31%) casos con cadena ligera no descrita	IgG: 19 (47%) casos 15 (79%) casos $\kappa$ 4 (21%) casos $\lambda$
IgA: 15 (25%) casos 3 (2%) casos $\kappa$ 5 (33%) casos $\lambda$ 7 (46%) casos con cadena ligera no descrita	IgA: 18 (45%) casos 5 (26%) casos $\kappa$ 13 (72%) casos $\lambda$
IgD: 6 (10%) casos 5 (83%) casos $\lambda$ 1 (16%) caso con cadena ligera no descrita	IgD: 2 (5%) casos 2 (100%) casos $\lambda$
IgM: 1 (1%) casos 1 (100%) caso con cadena ligera no descrita	

nuestra experiencia, el patrón nodular es, con mucha diferencia, el más frecuente y en las biopsias se observa que todas las estructuras anexiales, vasculares y neurales preexistentes de la dermis resultan obliteradas y destruidas por la infiltración de células plasmáticas neoplásicas. En una pequeña proporción de los casos, estas células neoplásicas muestran las características citomorfológicas típicas de las células plasmáticas (núcleo redondo y excéntrico, con cromatina en rueda de carro, halo claro paranuclear y citoplasma amplio y basófilo), pero lo más frecuente es que las características citológicas de estas células plasmáticas neoplásicas sean atípicas, apareciendo formas inmaduras con cromatina dispersa, una relación núcleo/citoplasma elevada y un nucléolo prominente. Estos plasmoblastos inmaduros pueden observarse en las lesiones de infiltración cutánea, incluso en los casos en los que la médula ósea muestra los hallazgos típicos de un mieloma múltiple, con abundancia de células plasmáticas maduras<sup>17</sup>. En casos raros, como en nuestros casos 6, 14 y 28, las células plasmáticas neoplásicas pueden mostrar una morfología fusiforme, lo cual dificulta enormemente realizar un diagnóstico histopatológico correcto. En este sentido, se han descrito algunos ejemplos de linfoma B cutáneo con linfocitos neoplásicos fusiformes<sup>62,63</sup>, pero en estos casos estas células neoplásicas expresaban CD20, que es el principal marcador pan-B, mientras que este marcador resultó negativo en todos nuestros casos de mieloma múltiple con afectación cutánea por células plasmáticas neoplásicas de morfología fusiforme. En aquellos casos en los que las lesiones mostraban un patrón histopatológico intersticial y difuso se observaban finos cordones de células plasmáticas neoplásicas entre los haces de colágeno de la dermis, lo cual obligaba a plantear el diagnóstico diferencial histopatológico con una leucemia cutánea. Sin embargo, en nuestros casos este diagnóstico diferencial histopatológico resultó sencillo, ya que en todos los casos se observó que las células neoplásicas que infiltraban la dermis no expresaban mieloperoxidasa.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, nuestros resultados demuestran que las células plasmáticas neoplásicas de un mieloma múltiple que infiltra la piel tienen un inmunofenotipo bastante constante, con una intensa inmunorreactividad para CD79a, CD138 y EMA; una inmunorreactividad variable para CD38 y CD43; y negatividad para el resto de los marcadores investigados. Habitualmente las células plasmáticas neoplásicas de un mieloma múltiple no expresan los marcadores pan-B, como son el CD19 y el CD20. En contraste con las células plasmáticas normales, que habitualmente no expresan CD43 ni CD56, las células plasmáticas neoplásicas de un mieloma múltiple pueden mostrar inmunoeexpresión aberrante de estos dos marcadores. También observamos que algunos de nuestros casos mostraban una débil inmunorreactividad para el CD43. El marcador del proteo-

glucano fijador del colágeno 1, denominado *syndecan-1* o CD138, se ha mostrado como un marcador específico de las células neoplásicas del mieloma múltiple dentro de la médula ósea y parece ser que es importante para fijar estas células en la médula ósea. Este marcador no se expresa por otras células hematopoyéticas ni por las células endoteliales y se ha sugerido que la pérdida de expresión de *syndecan-1* (CD138) en la superficie de las células plasmáticas neoplásicas puede contribuir a la proliferación y diseminación del mieloma múltiple<sup>64</sup>. Sin embargo, en nuestros casos las células plasmáticas neoplásicas que infiltraban la dermis mostraban una intensa inmunorreactividad para el *syndecan-1* (CD38), lo que no parece confirmar que la inmunoeexpresión de este marcador en las células neoplásicas de un mieloma múltiple sea indicativa de un mejor pronóstico.

Respecto al tipo de inmunoglobulina monoclonal producida por las células plasmáticas neoplásicas del mieloma múltiple, así como respecto a la restricción de la cadena ligera de inmunoglobulina producida, se encontró una perfecta correlación entre los hallazgos obtenidos por electroforesis en el suero de cada paciente y los hallazgos inmunohistoquímicos en las lesiones cutáneas.

Algunos estudios de PCR han descrito la identificación de material genético del virus HHV-8<sup>65</sup> o del VEB<sup>66</sup> en las células plasmáticas neoplásicas del mieloma múltiple. En estos casos se trataba fundamentalmente de pacientes con sida, lo que ha planteado la posibilidad de que el virus HHV-8 o el VEB tuvieran la capacidad de inmortalizar linfocitos B y tuvieran un papel patogénico en el desarrollo de neoplasias de células plasmáticas en estos pacientes. Los 22 casos de nuestra serie en los que investigamos por PCR la presencia de material genético de estos virus en las células plasmáticas neoplásicas infiltrando la dermis eran negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en todos ellos obtuvimos resultados de PCR negativos respecto a la presencia de material genético de estos dos virus, lo que parece indicar que el virus HHV-8 y el VEB no tienen ningún papel patogénico en el desarrollo de un mieloma múltiple en pacientes que no están infectados por el VIH.

En los últimos años se han descrito algunas anomalías citogenéticas que pueden tener importancia pronóstica en pacientes con mieloma múltiple. En este sentido, se han detectado deleciones en el cromosoma 13q y anomalías en el cromosoma 11q de las células plasmáticas neoplásicas de pacientes con mieloma múltiple tratados mediante autotrasplante que parecen conllevar un mal pronóstico<sup>67,68</sup>. Además, en un estudio reciente<sup>69</sup> que investigó mediante técnicas de FISH las células plasmáticas en la médula ósea de 89 pacientes con mieloma múltiple, antes de que se llevase a cabo ningún tipo de tratamiento, se observó que la deleción del gen del retinoblastoma (*rb1*) se asociaba con una peor respuesta a la quimioterapia,

un comportamiento biológico más agresivo y, en definitiva, un mal pronóstico. Nuestros resultados también confirman estos hallazgos, porque la infiltración cutánea por un mieloma múltiple es, por sí sola, un signo de muy mal pronóstico, ya que este hallazgo sólo se observa en pacientes con estadios muy avanzados de la enfermedad y en todos los casos en que lo investigamos encontramos que la delección del gen *rb1* estaba presente en las células plasmáticas neoplásicas de las lesiones cutáneas. Por lo tanto, la investigación de la delección de este gen *rb1* puede ser una técnica muy útil para identificar un subgrupo de pacientes con mieloma múltiple que muestran un comportamiento biológico más agresivo, van a responder peor a la quimioterapia y tienen un pronóstico especialmente malo.

### CONCLUSIONES

1. La afectación cutánea por un mieloma múltiple es un proceso extraordinariamente raro.
2. La histopatología, la inmunohistoquímica y los estudios de reordenamiento genético constituyen herramientas muy útiles para diferenciar una infiltración de la dermis por células plasmáticas reactivas de una auténtica infiltración neoplásica, mediante la demostración en este último caso de la restricción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas o el reordenamiento del gen  $J_H$  de las cadenas pesadas en las células plasmáticas neoplásicas.
3. El mieloma múltiple de tipo IgA muestra una mayor tendencia a desarrollar infiltración cutánea específica que otros tipos de mieloma.
4. La infiltración cutánea en un paciente con mieloma múltiple es un signo de muy mal pronóstico y la supervivencia es muy corta, con independencia de la pauta de quimioterapia administrada.
5. El *syndecan-1* (CD38) es un buen marcador inmunohistoquímico de las células plasmáticas neoplásicas del mieloma múltiple, pero su expresión no debe ser utilizada como marcador pronóstico.
6. La demostración de la delección del gen *rb1* en las células plasmáticas neoplásicas de un mieloma múltiple puede ser una técnica útil para detectar un subgrupo de pacientes con una forma especialmente agresiva de la enfermedad y con un peor pronóstico.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bloch B. Über eine bisher nicht beschriebene, mit eigentümlichen Elastinveränderungen einhergehende Dermatose bei Bence-Jonesscher Albuminurie: ein Beitrag zur Lehre von den Stoffwechseldermatosen. Arch Dermatol Syph (Berlin). 1910;99:9-22.
2. Switzer PK, Moseley V, Cannon WM. Extramedullary plasmacytoma involving pharynx, skin, and lymph nodes. Arch Intern Med. 1950;86:402-11.
3. Hayes DW, Bennett WA, Heck FJ. Extramedullary lesions in multiple myeloma. Arch Pathol. 1952;53:262-72.
4. Bluefarb SM. Cutaneous manifestations of multiple myeloma. Arch Dermatol. 1955;72:506-22.
5. Witkov HR. Multiple myeloma with granuloma of the leg. Arch Dermatol. 1956;74:484-6.
6. Stritzler C. Multiple myeloma with cutaneous manifestations simulating lymphoma cutis. Arch Dermatol. 1958;78:664-5.
7. Rosenberg B, Attie JN, Mandelbaum HL. Breast tumors as the presenting sign of multiple myeloma. N Engl J Med. 1963;269:359-61.
8. Osserman EF, Takatsuki K. Clinical and immunochemical studies of four cases of heavy (H gamma) chain disease. Am J Med. 1964;37:351-73.
9. River GL, Schorr WF. Malignant skin tumors in multiple myeloma. Arch Dermatol. 1966;93:428-38.
10. Van der Grient AJ, Ebels EJ. A patient with atypical multiple myeloma. Acta Med Scand. 1966;179 Suppl:216-21.
11. Okano H, Azar HA, Osserman EF. Plasmacytic reticulum cell sarcoma. Case report with electron microscopic studies. Am J Clin Pathol. 1966;46:546-55.
12. Durant JR, Barry WE, Learner N. The changing face of myeloma. Lancet. 1966;1:119-21.
13. Haribhakti PB. Multiple myeloma with extramedullary plasmacytomas. BMJ. 1966;2:1118.
14. Edwards GA, Zawadzki ZA. Extraosseous lesions in plasma cell myeloma: A report of six cases. Am J Med. 1967;43:194-205.
15. Levin HA, Freeman RG, Smith FE, Lane M. Multiple extramedullary plasmacytomas. Arch Dermatol. 1967;96:456-61.
16. Walzer RA, Shapiro L. Multiple myeloma with cutaneous involvement. Dermatologica. 1967;134:449-54.
17. Wuepper KD, MacKenzie MR. Cutaneous extramedullary plasmacytomas. Arch Dermatol. 1969;100:155-64.
18. Beevers DG. Cutaneous lesions in multiple myeloma. BMJ. 1972;4:275-6.
19. Stankler L, Davidson JF. Multiple extramedullary plasmacytomas of the skin: case report with a note on prognosis. Br J Dermatol. 1974;90:217-21.
20. Ghosh ML, Sayeed A. Unusual cases of myelomatosis. Scand J Haematol. 1974;12:147-54.
21. Jancelewicz Z, Takatsuki K, Sugai S, Pruzanski W. IgD multiple myeloma. Review of 133 cases. Arch Intern Med. 1975;135:87-93.
22. Rodríguez JM, Lam S, Silber R. Multiple myeloma with cutaneous involvement. JAMA. 1977;237:2625-6.
23. Alberts DS, Lynch P. Cutaneous plasmacytomas in myeloma. Arch Dermatol. 1978;114:1784-7.
24. Gómez EC, Margulies M, Rywlin A, Cabello B, Domínguez C. Cutaneous involvement by IgD myeloma. Arch Dermatol. 1978;114:1700-3.
25. Jorizzo JL, Gammon WR, Briggaman RA. Cutaneous plasmacytomas. A review and presentation of an unusual case. J Am Acad Dermatol. 1979;1:59-66.
26. Sun NCJ, Fishkin BG, Nies KM, Glassy EF, Carpentier C. Lymphoplasmacytic myeloma: an immunological, immunohistochemical and electron microscopic study. Cancer. 1979;43:2268-78.

27. Tschen JA, Migliore P, McGavran MH. Multiple myeloma with cutaneous involvement. *Arch Dermatol.* 1980;116:1394.
28. Swanson NA, Keren DF, Headington JT. Extramedullary IgM plasmacytoma presenting in the skin. *Am J Dermatopathol.* 1981;3:79-83.
29. Shah A, Klimo P, Worth A. Multiple myeloma first observed as multiple cutaneous plasmacytomas. *Arch Dermatol.* 1982;118:922-4.
30. Cuesta B, Arrizabalaga B, Fernández Díaz J, Pardo J, Rocha E. Infiltración cutánea en el mieloma múltiple. *Rev Med Univ Nav.* 1982;26:181-4.
31. Cavo M, Gobbi M, Ghetti P, et al. Secondary cutaneous plasmacytoma. *Acta Haematol (Basel).* 1983;69:287-8.
32. Fayol J, Bernard P, Bordessoule D, Vire O, Malinvaud G, Bonnetblanc JM. Localisations cutanées spécifiques au cours du myélome multiple et de la macroglobulinémie de Waldenström. *Ann Dermatol Venereol.* 1985;112:509-16.
33. Horiuchi Y, Ohbu M, Kanzaki T. Multiple cutaneous plasmacytomas observed in IgD myeloma. *J Dermatol.* 1985;12:277-9.
34. Patterson JW, Parsons JM, White RM, Fitzpatrick JE, Kohout-Dutz E. Cutaneous involvement of multiple myeloma and extramedullary plasmacytoma. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:879-90.
35. Tomas JF, Garrido JA, Ramos FJ, González M, San Miguel JF. Skin involvement in non-secretory myeloma. *Am J Med.* 1988;84:373-4.
36. Torné R, Su WPD, Winkelmann RK, Smolle J, Kerl H. Clinicopathologic study of cutaneous plasmacytoma. *Int J Dermatol.* 1990;29:562-6.
37. Kois JM, Sexton M, Lookingbill DP. Cutaneous manifestations of multiple myeloma. *Arch Dermatol.* 1991;127:69-74.
38. Andry P, Bodemer C, Teillac D, Guerin V, De Prost Y. Localisations cutanées spécifiques d'un myélome. *Ann Dermatol Venereol.* 1991;118:887-8.
39. Deam DR, Busmanis IA, Hussein S, Ratnaik S. Four cases of IgD multiple myeloma. *Pathology.* 1991;23:339-43.
40. Giraldo MP, Delgado MP, Rubio D. Mieloma múltiple con afectación cutánea en una paciente con GMSI de larga evolución. *Sangre.* 1993;38:156-7.
41. Thomas GW, Vaughn RY, Dunlap DB. Subcutaneous masses with multiple myeloma. *Arch Dermatol.* 1993;129:1332.
42. Tsutani H, Sugiyama T, Shimizu S, et al. Discordant LFA-1/ICAM-1 expression in a case of secondary plasma cell leukemia associated with subcutaneous plasmacytoma. *Am J Hematol.* 1993;42:299-304.
43. Carere R, Stewart K, Bailey D, Baker MA. Extensive cutaneous plasmacytomas. *Leukemia Lymphoma.* 1993;10:493-5.
44. Shpilberg O, Yaniv R, Levy Y, Trau H, Ben-Bassat I. Huge cutaneous plasmacytomas complicating multiple myeloma. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:324-6.
45. Torres-Peris V, Jordá-Cuevas E, Ramón-Quiles D, Zayas-Gavila A, Revert MA, Torres-Larrosa T. Manifestaciones cutáneas de un mieloma múltiple: Breve revisión de la literatura. A propósito de 5 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 1994;85:395-401.
46. Hauschild A, Haferlach T, Löffler H, Christophers E. Multiple myeloma first presenting as cutaneous plasmacytoma. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:146-8.
47. Wiseman Pinto RG, Mandreker S, Vernekar JA. Multiple myeloma presenting as a subcutaneous nodule on the chest wall: Diagnosis by fine needle aspiration. *Acta Cytol.* 1997;41:1233-4.
48. Lallemand F, Fritsch L, Cywiner-Golenzer C, Rozenbaum W. Multiple myeloma in an HIV-positive man presenting with primary cutaneous plasmacytomas and spinal cord compression. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:506-8.
49. Aboulafia DM, Lee RM, Hafermann M, Chu FWK, Fenske M. Extramedullary facial plasmacytomas with anaplastic features. A diagnostic dilemma with implications for treatment. *Am J Clin Oncol.* 1998;21:401-5.
50. Patel K, Carrington PA, Bhatnagar S, Houghton JB, Routledge RC. IgD myeloma with multiple cutaneous plasmacytomas. *Clin Lab Haem.* 1998;20:53-5.
51. Jedlicka M, Owen RG, Follows G, Parapia LA. Extensive and progressive cutaneous plasmacytoma in plateau phase myeloma. *Clin Lab Haem.* 1998;20:321-3.
52. Kato N, Kimura K, Yasukawa K, Aikawa K. Metastatic cutaneous plasmacytoma: a case report associated with IgA lambda multiple myeloma and a review of the literature of metastatic cutaneous plasmacytomas associated with multiple myeloma and primary cutaneous plasmacytomas. *J Dermatol.* 1999;26:587-94.
53. Iwasaki T, Hamano T, Ogata A, Hashimoto N, Kakishita E. IgD multiple myeloma preceding the development of extensive extramedullary disease without medullary involvement. *Acta Haematol.* 2000;104:42-5.
54. Ramachandran KA, Duggal RK. Multiple myeloma with cutaneous dissemination. *J Assoc Physicians India.* 2000;48:652-3.
55. Rodríguez-Vázquez M, Zarco-Olivo C, Del Río-Reyes R, Rodríguez-Peralto JL, Iglesias-Díez L. Plasmocitoma cutáneo gigante como primera manifestación de mieloma múltiple. *Actas Dermosifiliogr.* 2001;92:151-3.
56. Jegou J, Derancourt C, Coindre JM, Leleu T, Perceau G, Bernard P. Localisations cutanées pseudo-vasculaires d'un myélome multiple. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:753-5.
57. Weihrauch MR, Diehl V. Retrobulbar, intracranial, and cutaneous secondary plasmacytomas in a patient with atypical multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2001;345:1917.
58. Güvenç B, Canataroglu A, Gümürdülü Y, Gümürdülü D, Paydas S. Multiple myeloma with skin involvement. *JEADV.* 2001;15:328-9.
59. Avigdor A, Raanani P, Levi I, Hardan I, Ben-Bassat I. Extramedullary progression despite a good response in the bone marrow in patients treated with thalidomide for multiple myeloma. *Leukemia Lymphoma.* 2001;42:683-7.
60. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase technique: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem.* 1981;29:577-80.
61. Kuchinka BD, Kalousek DK, Lomax BL, Harrison KJ, Barrett IJ. Interphase cytogenetic analysis of single cell suspensions prepared from previously formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. *Meth Pathol.* 1995;8:183-6.



62. Cerroni L, El-Shabrawi-Caelen L, Fink-Puches R, LeBoit PE, Kerl H. Cutaneous spindle-cell B-cell lymphoma. A morphologic variant of cutaneous large B-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:299-304.
63. Goodlad JR. Spindle-cell B-cell lymphoma presenting in the skin. *Br J Dermatol.* 2001;145:313-7.
64. Bayer-Garner IB, Sanderson RD, Dhodapkar MV, Owens RB, Wilson CS. Syndecan-1 (CD138) immunoreactivity in bone marrow biopsies of multiple myeloma: shed syndecan-1 accumulates in fibrotic regions. *Mod Pathol.* 2001;14:1052-8.
65. Hsu HC, Lee YM, Yang CF, et al. Detection of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in bone marrow biopsies from patients with multiple myeloma. *Cancer.* 2001;91:1409-13.
66. Kumar S, Kumar D, Schnadig V, Selvanayagam P, Slaughter P. Plasma cell myeloma in patients who are HIV-positive. *Am J Clin Pathol.* 1994;102:633-9.
67. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood.* 1995;86:4250-6.
68. Tricot G, Sawyer JR, Jagannath S, et al. Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplants. *J Clin Oncol.* 1997;15:2659-66.
69. Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2000;18:804-12.