

CASOS CLÍNICOS

Macroglobulinemia de Waldenström asociada a lesiones cutáneas y crioglobulinemia tipo I

J. del Olmo^a, A. España^a, M.A. Idoate^b y C. Panizo^c

^aDepartamento de Dermatología. ^bDepartamento de Anatomía Patológica. ^cDepartamento de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Resumen. La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una discrasia sanguínea caracterizada por la proliferación monoclonal de células linfoplasmocitarias en la médula ósea, ganglios linfáticos y bazo. Estos pacientes tienen niveles elevados en suero y depósito en tejidos de la inmunoglobulina (Ig) M, de tipo monoclonal, producida por estas células aberrantes. Presentamos el caso de un paciente afecto de MW, con lesiones cutáneas debidas al depósito de cadenas ligeras Kappa de IgM y con manifestaciones clínicas secundarias a la crioglobulinemia tipo I que el paciente tenía asociada. Discutimos los distintos procesos patológicos cutáneos provocados por la IgM en la MW.

Palabras clave: macroglobulinemia de Waldenström, anticuerpos IgM.

WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA ASSOCIATED WITH CUTANEOUS LESIONS AND TYPE I CRYOGLOBULINEMIA

Abstract. Waldenström macroglobulinemia is a blood dyscrasia characterized by monoclonal proliferation of B cells in the bone marrow, lymph nodes, and spleen. Patients with this disease show elevated serum levels and tissue deposition of monoclonal immunoglobulin (Ig) M produced by these aberrant cells. We present the case of a patient with Waldenström macroglobulinemia who suffered cutaneous lesions resulting from deposition of κ light chains of IgM and clinical manifestations secondary to associated type I cryoglobulinemia. We discuss the different pathological cutaneous processes caused by IgM in Waldenström macroglobulinemia.

Key words: Waldenström macroglobulinemia, IgM antibodies.

Introducción

La macroglobulinemia de Waldenström (WM) es una discrasia sanguínea causada por una proliferación monoclonal de células linfoplasmocitarias tipo B en la médula ósea, ganglios linfáticos y bazo¹. Típicamente cursa con un incremento de los niveles de inmunoglobulina (Ig) M monoclonal en suero y en los tejidos.

Las lesiones cutáneas asociadas a esta patología son raras, y sólo aparecen aproximadamente en un 5% de los pacientes. Estas lesiones pueden ser causadas por varios factores: infiltración de las células neoplásicas en la piel,

depósito de IgM en los tejidos, alteraciones secundarias a la presencia de crioglobulinemia o pueden ser consecuencia de un síndrome de hiperviscosidad sanguínea²⁻⁶. Además, puede aparecer un grupo de miscelánea (tabla 1).

Presentamos el caso de un paciente afecto de WM con lesiones cutáneas secundarias al depósito de cadenas ligeras de IgM, junto con otras manifestaciones clínicas debidas a la crioglobulinemia tipo I que el paciente tenía asociada. Discutimos las manifestaciones cutáneas que se pueden presentar en esta enfermedad y su patogenia, dentro del mecanismo de producción de la enfermedad linforreticular.

Caso clínico

Varón de 72 años que acudió a nuestra consulta presentando hiperqueratosis y ulceración en la cara lateral de ambos pies de 2 años de evolución. Estas lesiones venían acompañadas de disestesias en los pies y sensación de quemazón, las cuales le causaban dificultad en la deambulación. También refería sensación de obstrucción en la fosa nasal iz-

Correspondencia:

Agustín España.
Departamento de Dermatología.
Clínica Universitaria de Navarra.
Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra.
Apartado 4209.
31080 Pamplona. Navarra. España.
aespana@unav.es

Aceptado el 3 de abril de 2007.

quierda y zumbidos en los oídos. Desde hacía varios meses le habían aparecido también unas lesiones sobreelevadas de coloración pardo-rojiza en las rodillas y los glúteos. No refería la presencia de ninguna otra sintomatología sugestiva de patología sistémica.

En la exploración física destacaba la presencia de pápulas pardo-rojizas en las rodillas (fig. 1A), glúteos y región perianal (fig. 1B). En la cara lateral de los pies se podían observar áreas de hiperqueratosis con ulceración, con un fondo eritematoso que seguía un patrón livedoide (figs. 1C y D). Realizamos dos biopsias cutáneas, una de las lesiones de las rodillas y la otra de la cara lateral de los pies. En la lesión de las rodillas el hallazgo más significativo era la presencia de un material hialino eosinofílico localizado en la dermis y en el tejido celular subcutáneo (fig. 2A), así como en la luz de los vasos sanguíneos en cantidad suficiente como para ocasionar su obstrucción. Este material se teñía fuertemente con la tinción de ácido periódico de Schiff (PAS) después de la tinción con diastasa (fig. 2B). La tinción con rojo Congo fue negativa. Las técnicas de inmunohistoquímica mediante inmunoperoxidasa revelaron que los depósitos de hialina se marcaban para cadenas ligeras κ (DAKO, anticuerpos policlonales, dilución 1/100.000, método de amplificación Envision) (fig. 3A), pero no con cadenas ligeras λ (fig. 3C). Al mismo tiempo, había positividad para las cadenas ligeras y para la tinción PAS en el espacio intercelular de la epidermis y en la zona de la membrana basal. Una biopsia de las lesiones de los pies reveló la presencia de un moderado infiltrado inflamatorio predominantemente neutrofílico, con evidencia de leucocitoclas-

Tabla 1. Manifestaciones cutáneas asociadas con la macroglobulinemia de Waldenström

1. Infiltración cutánea específica en la MW
Infiltración específica de la piel en la MW (*cutaneous MW*)
2. Manifestaciones cutáneas no-neoplásicas asociadas a la MW
 - a) Secundarias a paraproteinemia.
 - Asociadas al síndrome de hiperviscosidad:
 - Púrpura acral
 - Sangrado de mucosas
 - Edema periférico
 - Asociadas a la crioglobulinemia:
 - Urticaria por frío
 - Púrpura
 - Cianosis acral
 - Fenómeno de Raynaud
 - Hipersensibilidad al frío
 - Ulceración cutánea
 - Livedo reticularis
 - Vasculitis leucocitoclástica
 - Enfermedad cutánea derivada del fenómeno autoinmune por paraproteínas específicas:
 - Dermatitis ampollosa
 - Dermatitis no-ampollosa
 - Macroglobulinemia cutánea o pápulas de almacenamiento de IgM
 - Pápulas eritematosas asociadas a MW
 - Mixta: con características de las dos anteriores
 - b) Miscelánea
 - Síndrome de Schnitzler
 - Xanthoma disseminatum
 - Pápulas purpúricas
 - Amiloidosis
 - Pénfigo paraneoplásico
 - Urticaria

IgM: inmunoglobulina; MW: macroglobulinemia de Waldenström.



Figura 1. Pápulas rosadas simétricas translúcidas en rodillas (A), región perianal (B), lesiones ulcerosas en la parte lateral de los pies (C), con zonas eritematosas que presentaban un patrón livedoide y zonas hiperqueratósicas en los talones (D).

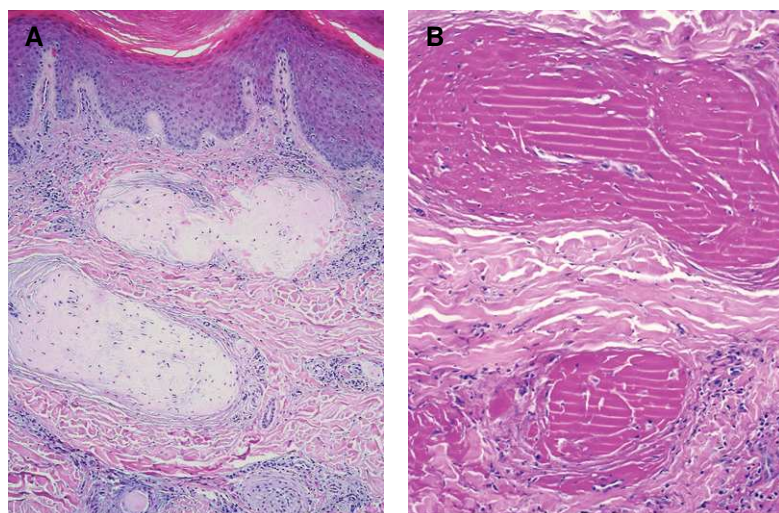


Figura 2. A. Tinción de hematoxilina-eosina en la que se observa un depósito de material amorfo esinofílico que ocluye parte de las luces vasculares y que aparece también depositado en zonas extravasculares de la dermis papilar y reticular (original ampliación $\times 40$). B. Este material amorfo se teñía fuertemente mediante ácido peryódico de Schiff (PAS) (original ampliación $\times 100$).

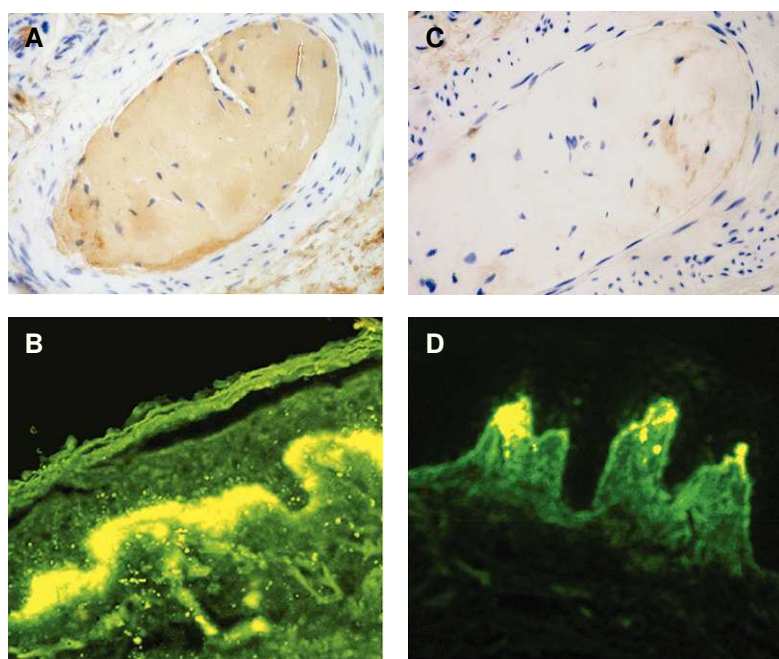


Figura 3. Estudios de inmunoperoxidasa que muestran la tinción del material amorfo con anticuerpos de cadenas ligeras κ (A), pero no con cadenas ligeras λ (C). Estudios de inmunofluorescencia directa para IgM, donde se observa un marcado depósito lineal en la unión dermoepidérmica de la piel lesionada (B) y un depósito discontinuo no lineal en la piel perilesional (D) (original ampliación $\times 40$). IgM: inmunoglobulina M.

tia, alrededor de los vasos sanguíneos, y daño del endotelio. La inmunofluorescencia (IF) directa de las lesiones mostraba un depósito lineal de IgM (+ + +) en la membrana basal de la epidermis (fig. 3B) y depósitos discontinuos de C3 (+). En la piel perilesional la IF indirecta fue positiva de forma discontinua para IgM (fig. 3D). La IF directa fue negativa en piel no lesionada. La IF indirecta mediante la técnica de *salt-split-skin* 1mM ClNa no reveló alteraciones valorables. Realizamos *immunoblotting* usando extracto de epidermis, extracto dérmico y cultivo de queratinocitos, siendo negativa para IgG.

En la analítica efectuada al paciente destacó una IgM sérica de 3.950 mg/dl (valores normales 70-150 mg/dl), y

mediante inmunoelectroforesis se demostró que se trataba de una IgM monoclonal. El resto de las Ig (IgG, IgA e IgD) se encontraban dentro de los límites de la normalidad. El paciente fue diagnosticado también de crioglobulinemia tipo I y el valor de la viscosidad sérica era de 3,4 centipoises (VN: 1,6-1,95). El resto de la analítica realizada fue negativa o normal: hemograma, bioquímica general, hematocrito; anticuerpos antinucleares (ANA), anti-ADN y antígeno extraíble del núcleo (ENA), y proteínas de Bence-Jones en orina.

Una biopsia de la médula ósea reveló una proliferación de células linfoplasmocitoides características de MW. Otras exploraciones radiológicas como radiografía de tó-

rax, ecografía abdominal y tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdominal fueron normales. También se realizó un estudio neurofisiológico, demostrándose una polineuropatía sensitivomotora en las extremidades inferiores.

El paciente inició un tratamiento con plasmaféresis observándose una mejoría clínica a los 4 meses, que se mantiene en la actualidad.

Discusión

Libow et al⁷ clasificaron las lesiones cutáneas de la MW en dos categorías: neoplásicas (MW cutánea) y no neoplásicas. Estas últimas pueden estar asociadas al síndrome de hiperviscosidad, a crioglobulinemia, al depósito de IgM en la piel o a un grupo de enfermedades misceláneas (tabla 1).

Las lesiones cutáneas neoplásicas en la MW son las menos frecuentes en esta enfermedad. Estas lesiones cutáneas son secundarias a la infiltración de la piel por células neoplásicas linfoides. Se presentan clínicamente como placas pardo-rojizas infiltradas. Este tipo de lesiones, que no se observaron en nuestro paciente, suelen manifestarse en el transcurso de la enfermedad, aunque ocasionalmente puede ser una presentación inicial^{2,5,7-15}.

Las manifestaciones cutáneas no neoplásicas de la MW son más variadas y aparecen con más frecuencia¹⁵⁻²⁵. La mayoría son secundarias al fenómeno de hiperviscosidad y a la presencia de crioglobulinemia (tabla 1). La presentación clínica del síndrome de hiperviscosidad suele manifestarse como fallo cardíaco, cefaleas, tinnitus, alteraciones visuales y hemorragias, estas últimas debido al atrapamiento de factores de la coagulación por parte de la IgM². Asimismo, las manifestaciones clínicas asociadas a crioglobulinemia pueden ser variadas, incluyendo glomerulopatías, neuropatías, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis y ulceraciones cutáneas (tabla 1). Nuestro paciente presentó una crioglobulinemia tipo I asociada a la MW, con lesiones purpúricas en los pies de patrón livedoide y lesiones de vasculitis leucocitoclástica, que probablemente fueron la causa de las úlceras acrales y de la neuropatía periférica, tal y como está descrito en la literatura²⁻⁴.

Las manifestaciones cutáneas no neoplásicas de la MW también pueden ser secundarias al depósito de la paraproteína IgM en la piel (tabla 2), mostrando cuatro formas clínicas distintas. En primer lugar, en algunos pacientes con MW existen lesiones papulosas-pruriginosas asociadas al depósito de IgM en la zona de la membrana basal (ZMB)²⁵. Los hallazgos histológicos de estos pacientes sólo muestran un infiltrado linfocitario perivascular no neoplásico. Estos pacientes pueden tener asociados anticuerpos IgM circulantes contra la ZMB.

En otros casos¹⁶⁻¹⁹, las lesiones cutáneas se asocian un depósito lineal de IgM a lo largo de la ZMB, en piel lesio-

nal y perilesional con presencia de una dermatosis ampollosa subepidérmica (tabla 2). En estos casos la IF indirecta usando la técnica de *salt-split* es positiva para IgM, tanto en el lado dérmico como en el epidérmico de la ZMB, o sólo en el lado dérmico. Algunos autores han sugerido que estos pacientes presentarían un penfigoide ampolloso o epidermolisis ampollosa adquirida asociada a MW. En estos casos todos los estudios de *immunoblotting* o no se han realizado o han resultado negativos. Quizá en estos pacientes se estén produciendo anticuerpos IgM monoclonales, que están causando una enfermedad ampollosa autoinmunitaria, y que sean dirigidos contra antígenos de la membrana basal todavía sin identificar.

Las pápulas translúcidas eritematosas pueden aparecer asociadas a la MW, y son también llamadas pápulas de almacenamiento o pápulas IgM de almacenamiento (*storage papule disease* o *IgM storage papules*) o macroglobulinemia cutis^{5,20-23}. Suelen aparecer en extremidades, glúteos y tronco. Los estudios histológicos de esta entidad revelan la presencia de un material homogéneo eosinofílico en la dermis, PAS positivo y rojo Congo negativo, como consecuencia del depósito de IgM en la dermis²³. Estos hallazgos demuestran que probablemente se produzca una extravasación de cadenas ligeras de IgM, encontrándose estos depósitos mediante IF directa en el material amorfo de la dermis, y en espacios intercelulares de la epidermis. La IF indirecta suele ser negativa, y los pacientes no suelen presentar crioglobulinemia asociada (tabla 2). En nuestro paciente, las lesiones cutáneas eran clínica, histológica e inmunohistoquímicamente semejantes a las *storage papules* descritas en la MW. Sin embargo, en nuestro paciente la IF directa fue positiva sólo para IgM en el lado subepidérmico de la ZMB.

En el caso clínico descrito por West et al²⁴ se muestran tres anomalías histológicas relevantes: depósito de material amorfo en la dermis, alrededor de los vasos sanguíneos, así como debajo de la lámina densa de la membrana basal; dermatosis ampollosa subepidérmica (tabla 2) y, por último, la presencia de un depósito lineal de IgM en la ZMB y ocasionalmente alrededor de los vasos sanguíneos. Usando técnicas de *immunoblotting* con extractos dérmicos se han encontrado anticuerpos IgM circulantes contra un antígeno proteico de 290 KD, postulándose que puede tratarse de anticuerpos frente al colágeno tipo VII, el antígeno de la epidermolisis ampollosa adquirida. La IF indirecta suele ser positiva. Nuestro paciente presentaba una acumulación de material amorfo en la dermis, tenía la IF directa positiva para IgM en la ZMB, pero en cambio no presentaba una dermatosis ampollosa subepidérmica.

Finalmente, la MW puede estar asociada con varias enfermedades con manifestaciones cutáneas como el síndrome de Schnitzler²⁶, las dermatosis urticariales²⁷, las enfermedades por depósitos amiloideos²⁸, el xantoma disseminatum²⁹ o pénfigo paraneoplásico³⁰.

Tabla 2. Procesos patológicos asociados con anticuerpos IgM que afectan a la piel en la macroglobulinemia de Waldenström (MW)

Referencias	Hallazgos clínicos	Crioglobulinemia	Formas histológicas	IFD de piel lesional y perilesional	IFD de piel no lesional	IFI	Microscopía electrónica	Immunoblotting
Whittaker et al ¹⁶ Wuepper et al ¹⁷ Gompel et al ¹⁸ Morita et al ¹⁹	Dermatitis ampollosa	No realizada, negativa o mixta IgM/IgG policlonal	Separación subepidérmica	Depósitos lineales de IgM a lo largo de la ZMB	Depósitos lineales de IgM a lo largo de la ZMB Débil depósito de IgM en la epidermis y en el área vascular de la dermis superficial	Anticuerpos IgM anti-ZMB Anticuerpos IgM anti-ZMB que reaccionan tanto en el lado epidérmico como dérmico de la ZMB mediante la técnica de <i>salt-split</i>	No hecha	No hecho o negativo
Lipsker et al ²⁰ Tichenor et al ²¹ Hanke et al ²² Mascaro et al ⁵ Lowe et al ²³	Pápulas IgM de almacenamiento (= macroglobulinemia cutis)	No hecha o negativa	Depósito amorfo eosinofílico en dermis	Depósito de IgM intercelular en la epidermis Depósito focal de IgM en dermis	No hecha	Negativa	No hecha	No hecho o negativo
West et al ²⁴	Dermatitis ampollosa y pápulas IgM de almacenamiento	Negativa	Separación subepidérmica y depósito de material amorfo eosinofílico en dermis	Depósito lineal de IgM a lo largo de la ZMB	No hecha	Anticuerpos IgM anti-ZMB	Depósitos de material amorfo en la dermis superficial justo debajo de la lámina densa	Banda de 290 KD en el extracto dérmico
Cobbs et al ²⁵	Pápulas eritematosas	Negativa	Infiltración linfocítica perivascular superficial	Depósito lineal de IgM a lo largo de la ZMB	No hecha	Anticuerpos IgM-k anti-ZMB que reaccionan con el lado epidérmico y dérmico de la ZMB mediante la técnica de <i>salt-split</i>	No hecha	Negativo
Nuestro caso	Pápulas IgM de almacenamiento	Tipo I	Depósito de material amorfo en dermis Infiltración neutrofílica perivascular	Depósito lineal de IgM a lo largo de la ZMB	Negativa	Ni anticuerpos IgG ni IgM mediante la técnica de inmunofluorescencia <i>salt-split</i>	No hecha	Negativo para IgM

IFD: inmunofluorescencia directa; IFI: inmunofluorescencia indirecta; Ig: inmunoglobulina; MW: macroglobulinemia de Waldenström; ZMB: zona de membrana basal.

En resumen, un pequeño número de pacientes con MW desarrollará lesiones cutáneas asociadas al depósito de IgM en la piel como única manifestación, en forma de dermatosis ampollosa subepidérmica o como depósito de material amorfo en la dermis, o como ambas formas. En otros casos, los pacientes presentarán manifestaciones clínicas de ambos tipos (fig. 4). Además, sólo unos pocos pacientes desarrollarán manifestaciones secundarias a la crioglobulinemia o al síndrome de hiperviscosidad.

No son conocidos los mecanismos implicados en el depósito de la IgM en la piel en algunos pacientes con MW, y por qué en algunos casos se produce ese depósito en la ZMB, causando una dermatosis ampollosa subepidérmica, y en otros únicamente depósitos de material amorfo en la dermis y en los vasos sanguíneos. Más estudios con pacientes similares son necesarios para comprender la fisiopatología de esta sorprendente manifestación clínica de la MW.

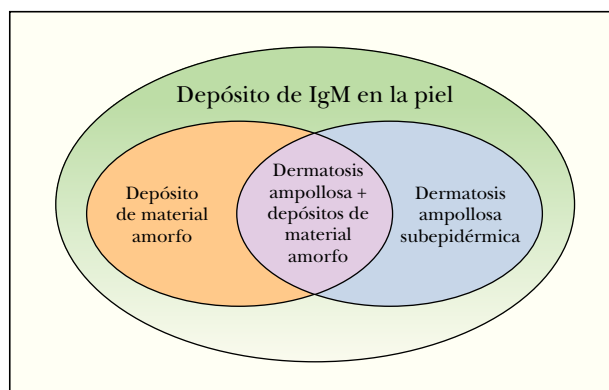


Figura 4. Los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que presentan lesiones cutáneas no neoplásicas pueden presentar diferentes tipos de manifestaciones secundarias al depósito de IgM en la piel. En unos casos pueden aparecer lesiones ampollosas subepidérmicas, en otros un depósito de material amorfo en la dermis y en otros puede asociarse a ambos tipos de manifestaciones. IgM: inmunoglobulina M.

Bibliografía

1. Deuel TF, Davis P, Avioli LV. Waldenström's macroglobulinemia. *Arch Intern Med.* 1983;143:2946-51.
2. Abdallah-Lotf M, Bourgeois-Droin C, Perronne V, Fouchard N, Michael S, Launay-Russ E, et al. Cutaneous manifestations as initial presentation of Waldenström's macroglobulinemia. *Eur J Dermatol.* 2003;13(1):90-2.
3. Dimopoulos MA, Alexanian R. Waldenström's macroglobulinemia. *Blood.* 1994;83:1452-9.
4. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:507-35.
5. Mascaro JM, Monserrat E, Estrach T, Feliu E, Ferrando J, Castel T, et al. Specific cutaneous manifestations of Waldenström's macroglobulinemia: a report of two cases. *Br J Dermatol.* 1982;106:217-22.
6. Hanke CW, Steck WD, Bergfeld WF, Valenzuela R, Weick JK, Young JR, et al. Cutaneous macroglobulinosis. *Arch Dermatol.* 1980;116:575-7.
7. Libow LF, Mawhinney JP, Bassinger GT. Cutaneous Waldenström's macroglobulinemia: report of a case and overview of the spectrum of cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45Suppl6: S202-6.
8. Chan I, Calonje E, Whittaker J. Cutaneous Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(5):491-2.
9. Baudach W, Schulz K, Moldenhauer E, Tessmann K. Beitrag zur makroglobulinämie Waldenström mit kutaner tumormanifestation. *Zschr Inn Med.* 1970;25:604-8.
10. Green T. Cutaneous manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. *Br J Dermatol.* 1989;121(34):55.
11. Bergrouth V, Reitamo S, Konttinen YT, Wegelius O. Skin lesions in Waldenström's macroglobulinemia: characterization of the cellular infiltrate. *Acta Med Scan.* 1981;209: 129-31.
12. Orenge IF, Kettler AH, Bruce S, Levy ML, Rosen T, Tschern J. Cutaneous Waldenström's macroglobulinemia: a report of a case successfully treated with radiotherapy. *Cancer.* 1987; 60:1341-5.
13. Mozzanica N, Finzi AF, Faccetti G, Villa ML. Macular skin lesion and monoclonal lymphoplasmacytoid infiltrates: occurrence in primary Waldenström's macroglobulinemia. *Arch Dermatol.* 1984;120:778-1.
14. Meiers HG. Immunchemische untersuchung der paraproteinbildung im hauttumor. *Dtsch Med Wochenschr.* 1968; 93:1795-800.
15. Appenzeller P, Leith CP, Foucar K, Scott AA, Bigler CF, Thompson CT, et al. Cutaneous Waldenström's macroglobulinemia in transformation. *Am J Dermatopathol.* 1999;21: 151-5.
16. Whitaker SJ, Bhogal BS, Black MM. Acquired immunobullous disease: A cutaneous manifestation of IgM macroglobulinemia. *Br J Dermatol.* 1998;135:283-6.
17. Wuepper KD, Key DJ, Kane PJ. Bullous pemphigoid due to a 19S monoclonal paraprotein in a patient with Waldenström's (abstract). *Clin Res.* 1978;26:579A.
18. Gompel A, Bletry O, de Prost Y, Wechsler J, Wechsler B, Lebon P, et al. Bullous dermatosis associated with dysglobulinemia (two cases): relationships with epidermolysis bullosa. *Biomed Pharmacother.* 1982;36:199-203.
19. Morita E, Horiuchi K, Yamamoto S, Hashimoto T. A case of acquired autoimmune bullous disease associated with IgM macroglobulinemia. *J Dermatol.* 1999;26:671-6.
20. Lipsker D, Cribier B, Boehm N, Heid E, Grosshans E. Examination of cutaneous macroglobulinosis by immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol.* 1996;135:287-91.
21. Tichenor RE, Rau JM, Mantz FA. Macroglobulinemia cutis. *Arch Dermatol.* 1978;114:280-1.
22. Hanke W, Steck WD, Bergfeld WF, Valenzuela R, Weick JK, Young JR, et al. Cutaneous macroglobulinosis. *Arch Dermatol.* 1980;116:575-7.
23. Lowe L, Fitzpatrick JE, Huff JC, Stanley PF, Golitz LE. Cutaneous macroglobulinosis: a case report with unique ultrastructural findings. *Arch Dermatol.* 1992;128:377-80.
24. West NY, Fitzpatrick JE, David-Bajar KM, Bennion SD. Waldenström's macroglobulinemia-induced bullous dermatosis. *Arch Dermatol.* 1998;134:1127-31.

25. Cobb MW, Domloge-Hultsch N, Frame JN, Yancey KB. Waldenström's macroglobulinemia with an IgM-k antiepidermal membrane zone antibody. *Arch Dermatol.* 1992;128:372-6.
26. Welsh B, Tate B. Schnitzler's síndrome: report a case with progresión to Waldenström's macroglobulinemia. *Australas J Dermatol.* 1999;40:201-3.
27. Pujol RM, Barnadas MA, Brunet S, de Moragas JM. Urticarial dermatosis associated with Waldenström's macroglobulinemia. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:855-7.
28. Baudach W, Schulz K, Moldenhauer E, Tessmann K. Beitrag zur makroglobulinämie Waldenström mit kutaner tumormanifestation. *Zschr Inn Med.* 1970;25:604-8.
29. Goodenberger M, Piette WW, Macfarlane DE, Argenyi ZB. Xanthoma disseminatum and Waldenström's macroglobulinemia. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:1015-8.
30. Perera GK, Devereux S, Mufti G, Salisbury J, Creamer D. PNP with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:27-9.