



UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Medicina
Departamento de Dermatología
Curso Clínicas Integradas
Módulo Medicina Interna

AMILOIDOSIS Y MUCINOSIS

Residente: Dr. Roberto Bustos
Tutor: Dra. Orietta Gómez
Coordinadores: Dra. Perla Calderón
Dr. Miguel Espinoza

Octubre 2017

AMILOIDOSIS

Más que una enfermedad, la amiloidosis corresponde a un síndrome secundario a un conjunto de enfermedades y condiciones, caracterizado por un **depósito extracelular anormal de amiloide en los distintos tejidos**. Dependiendo del tipo, localización y cantidad de depósito, pueden generar un gran abanico de manifestaciones clínicas, desde cuadros asintomáticos hasta enfermedades mortales.

El amiloide es un material proteico extracelular, insoluble, resistente a la proteólisis, constituidos por un **componente mayor (proteína fibrilar)**, específico del tipo de amiloidosis, y **componentes menores no fibrilares**, formados por el amiloide P (glicoproteína derivada de la proteína amiloide P sérica, de origen hepático), glicosaminoglicanos (GAG) y Apolipoproteína E (síntesis hepática y cerebral). Se han identificado cerca de 18 tipos de proteínas fibrilares, con sus respectivas nomenclaturas, precursores y síndromes clínicos asociados (Tabla 1).

El proceso por el cual se forma el amiloide se conoce como **fibrillogénesis**, el cual se inicia con la proteína precursora soluble, localizada en el plasma o cercana al órgano comprometido, que posterior a una serie de cambios (agregación y polimerización) se transforma en una proteína insoluble. En condiciones normales las proteínas deben adquirir un plegamiento adecuado para cumplir sus funciones. En la amiloidosis, las fibrillas resultantes están formadas por cadenas

proteicas anti paralelas, con una disposición en hojas plegadas beta (específico de amiloidosis), lo que le confiere resistencia a la proteólisis, desnaturalización y a mecanismos de eliminación.

Si bien existen distintos tipos de amiloide, **todos comparten características estructurales, histoquímicas y tintoriales comunes**. Histopatológicamente, se evidencian como masas amorfas eosinófilas fisuradas. Con tinción Rojo Congo bajo luz del microscopio se visualiza rojo anaranjado, y bajo luz polarizada, como birrefringencia verde manzana. A la cristalografía tienen una conformación especial (porción central Beta cruzada y cadenas de polipéptidos perpendiculares al eje longitudinal de la fibrilla). La inmunohistoquímica es de utilidad para distinguir los distintos tipos de amiloide, siendo dirigida contra la proteína fibrilar específica.

CHEMICAL CLASSIFICATION OF AMYLOIDOSES		
Precursor protein	Amyloid protein	Clinical syndrome
(Apo) serum AA*	AA	Secondary systemic amyloidosis, hereditary periodic fever syndromes (e.g. familial Mediterranean fever, Muckle-Wells syndrome, TRAPS; see Ch. 45)
Apolipoprotein AI	AApoAI	Familial amyloid polyneuropathy
Calcitonin	ACal	Medullary carcinoma of the thyroid
Cystatin C	ACys	Hereditary cystatin C amyloid angiopathy [†]
Gelsolin	Agel	Familial amyloidosis, Finnish type
Immunoglobulin heavy chain (very rare) [‡]	AH	Primary systemic amyloidosis
Keratin	Aker	Primary (localized) cutaneous amyloidosis
Immunoglobulin light chain	AL	Primary systemic amyloidosis (associated with plasma cell dyscrasia [§] >> multiple myeloma), primary cutaneous nodular amyloidosis
Transthyretin	ATTR	Familial amyloid polyneuropathy, senile systemic amyloidosis
Aβ precursor protein (AβPP)	Aβ	Alzheimer's disease, aging
β ₂ -microglobulin	Aβ ₂ M	Chronic hemodialysis
Corneodesmosin	–	Hypotrichosis simplex of the scalp

*Amyloid-associated protein synthesized by the liver.
[†]Detection of deposits within clinically normal skin allows diagnosis prior to clinical symptoms (cerebral hemorrhage).
[‡]More commonly, heavy chains produce a non-amyloid type deposit termed heavy chain deposition disease.
[§]Monoclonal gammopathy; progression depends upon risk factors (see Ch. 119).

Tabla 1. Clasificación de amiloidosis según proteína fibrilar específica.

Bologna J. Dermatology 3Ed. Editorial Elsevier 2012

CLASIFICACIÓN

La amiloidosis puede clasificarse clínicamente en **amiloidosis localizadas (AL)**, cuando afecta a un órgano en particular (el depósito de amiloide ocurre en el sitio de síntesis o cercano a él), o **amiloidosis sistémicas (AS)**, cuando afecta varios órganos (los precursores son secretados a la circulación, siendo depositados generalmente a distancia). Ambas, a su vez, se subclasifican en primarias o secundarias (Tabla 2). También pueden ser clasificadas en base a la proteína fibrilar específica (Tabla 1).

Tabla 2. Clasificación de amiloidosis.
Bologna J. Dermatology 3Ed. Editorial Elsevier 2012

Amiloidosis Localizadas	Amiloidosis sistémicas
Cutáneas -Primaria: <ul style="list-style-type: none"> • Amiloidosis macular (AM) • Liquen amiloide (LA) • Amiloidosis nodular (AN) • Amiloidosis bifásica (AB) -Secundaria: <ul style="list-style-type: none"> • Tumores cutáneos (ej dermatofibroma) • Secundaria a PUVA, insulinoterapia 	Primaria: <ul style="list-style-type: none"> • Discrasia de células plasmáticas • Mieloma múltiple
Endocrinas <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma medular de tiroides • Insulinoma • DM2 	Secundaria <ul style="list-style-type: none"> • Inflamación crónica: ej AR, espondilitis anquilosante • Infección crónica: ej TBC
Cerebral <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Alzheimer 	Asociada a Hemodiálisis
	Hereditarias

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos precisos de AS son desconocidos. USA tiene una incidencia de 1.275 a 3.200 casos nuevos por año. Se estima que se presenta en el 6-15% de los pacientes con mieloma múltiples y en el 5-11% de los portadores de artritis reumatoide. La AS primaria representa el 60% de todos los casos de amiloidosis.

La AL correspondería al 9,3% de todos los casos de amiloidosis, con una distribución mundial, siendo más frecuente en países del sudeste asiático. La AM se observa comúnmente en países de sudamericanos, especialmente en aquellos cercanos al Ecuador. Tanto la AM como el LA ocurren más frecuente en individuos con fototipos III y IV.

PATOGENIA

El proceso de fibrilogénesis es multifactorial y difiere entre los distintos tipos de amiloidosis

- **AS primaria:** se genera por la sustitución de aminoácidos en la región variable de la inmunoglobulina de cadena liviana monoclonal, en un paciente con discrasia de células plasmáticas, fundamentalmente gammapatías monoclonales de muy bajo grado y, en menor medida, mieloma múltiple.

- **AS secundaria:** es producto del proceso inflamatorio crónico, lo que genera un aumento de una proteína de fase aguda hepática, que desarrolla amiloide en una persona predispuesta.
- **Amiloidosis hereditaria:** existen diversas mutaciones que generan proteínas resistentes a la proteólisis.
- **AL:** la proteína precursora no ha sido caracterizada, pero en la AM y en el LA se cree que proviene de los queratinocitos. Si bien el mecanismo no se conoce con certeza, la relación con otras afecciones pruriginosas podría indicar la intervención de factores mecánicos asociados con el rascado y fricción crónica de la piel. La predisposición genética, infecciones y factores ambientales también han sido propuestos como factores etiológicos. En la AN, los depósitos de amiloide están constituidos por cadenas ligeras de inmunoglobulinas, similar a las lesiones cutáneas de la AS primaria, pero que son producidas localmente.

AL PRIMARIA

Presenta depósito de amiloide en piel normal sin dermatosis previa ni compromiso de órganos internos. Se clasifica en **amiloidosis macular (AM)**, **liquen amiloide (LA)** y **amiloidosis nodular (AN)**. Las dos primeras corresponden a los extremos de una misma entidad, pudiendo coexistir en algunas lesiones, siendo denominada **amiloidosis bifásica (AB)**. Tanto en la AM como en el LA se han descrito formas familiares raras.

1. **AM:** más frecuente en mujeres y adultos jóvenes. **Clínica:** lesiones maculares hiperpigmentadas, con patrón reticulado (mejor evidenciado al estirar la piel), que suelen ser pruriginosas. Se localiza principalmente en la parte superior de la espalda, especialmente en el área escapular, aunque se puede encontrar en superficies extensoras de extremidades. **Histopatología:** depósito de amiloide restringido en dermis papilar. Infiltrado linfocítico perivascular escaso y melanófagos. Ante duda diagnóstica, los anticuerpos anti queratina puede ser de utilidad. **DD:** eritema discrómico *perstans*, notalgia parestésica, hiperpigmentación post inflamatoria, liquen plano hiperpigmentado, RAM.
2. **LA:** forma más común de amiloidosis cutánea primaria. **Clínica:** lesiones papulares que confluyen y forman placas hiperqueratóticas pruriginosas, en la mayoría de los casos con distribución unilateral. Se localiza preferentemente en pantorrillas y superficie extensora de extremidades. Existen variantes clínicas, según localización y características de lesión. Se menciona la variante ano - sacra, lesiones ampollares (mayor asociación con AS) y amiloidosis discrómica (sobreposición de leucoderma guttatiforme sobre fondo de hiperpigmentación, asociado a lesiones de amiloidosis macular y liquenoide). **Histopatología:** similar a amiloidosis macular. Se agrega elongación y amplitud de *rete ridges*, hiperqueratosis y acantosis irregular. **DD:** liquen simple crónico, liquen plano hipertrófico y mixedema pretibial.
3. **AN:** entidad rara, asociada a Sjogren. Su importancia radica en que puede evolucionar a una AS en un 7% de los casos. **Clínica:** nódulos cerosos únicos o múltiples, localizados en tronco y extremidades. **Histopatología:** depósito de amiloide en dermis, pudiendo alcanzar hasta el tejido celular subcutáneo con compromiso de las paredes de los vasos sanguíneos. Además, se puede asociar un infiltrado de células plasmáticas perivasculares. La inmunohistoquímica de cadenas livianas permite confirmar el diagnóstico en casos dudosos. **DD:** linfoma cutis, pseudolinfoma, sarcoidosis y granuloma anular.

Dermatoscopía: el hallazgo más común en AM y en LA es la presencia de un cubo central blanco o marrón, rodeados por estructuras de pigmentación café parduzca, incluyendo líneas radiales, puntos y proyecciones bulbosas. En el LA, el núcleo central puede ser reemplazado por un área similar a cicatriz.

Tratamiento: No existe ninguna recomendación terapéutica universal, dada los pocos ensayos clínicos disponibles. **El objetivo principal es cortar el ciclo prurito y rascado.** Dentro de las alternativas terapéuticas se recomiendan: corticoides tópicos de alta potencia (con o sin oclusión, o en asociación a queratinolítico), antihistamínicos sedantes, DMSO (Dimetil Sulfoxido) tópico, inhibidores tópicos de la calcineurina, fototerapia (UVBnb), retinoides orales y dermoabrasión. En AN se ha reportado el uso de cirugía, nitrógeno líquido y Laser CO₂, pero con altas tasas de recurrencia.

Pronóstico: favorable, sin implicancias en la sobrevida del paciente, excepto la AN (riesgo de evolucionar a una AS), donde se recomienda seguimiento.

AL SECUNDARIA

Corresponde al depósito de amiloide de forma incidental en la observación histopatológica de lesiones cutáneas como dermatofibroma, nevo intradérmico, queratosis seborreica, elastosis solar, pilomatrixoma, tricoepitelioma, tumores anexiales, queratosis actínica, carcinoma basocelular, enfermedad de Bowen, poroqueratosis de Mibelli, entre otras. Además, se han descritos depósitos secundarios a PUVA e insulino terapia.

AS PRIMARIA

Secundaria a una discrasia de células plasmáticas subyacente, en ausencia de historia familiar de amiloidosis, infecciones e inflamación crónica. El amiloide está conformado principalmente por **inmunoglobulina de cadena liviana (proteína AL)**, y se asocia a compromiso de múltiples órganos.

Clínica: puede presentar inicialmente **síntomas inespecíficos**, tales como disnea, baja de peso, parestesias y síncope secundarios a hipotensión ortostática. En la cavidad oral puede infiltrar tejidos, generando edema de mucosa y macroglosia asociada a pápulas, placas y ampollas en la cara dorsal e indentaciones en los bordes laterales. Si existe compromiso de las glándulas salivales puede existir xerostomía.

La piel se compromete en 40% de los casos. **Los eventos purpúricos son característicos, siendo secundarios al depósito de amiloide en las paredes de los vasos.** Estos pueden ocurrir a nivel periocular (ojos de mapache) u en otros sitios tales como cuello, axilas, región ano genital, secundario a Valsalva o traumas. Se puede realizar el signo del púrpura al pellizcar. Además, se describen pápulas, placas, nódulos xantomatosos o hiperpigmentados localizados en cabeza, cuello y región ano genital; infiltración eritematosa en palmas y cara volar de dedos; infiltración cutánea difusa dando aspecto esclerodermiforme, con disminución de arrugas faciales y dificultad de apertura de la boca; y ampollas hemorrágicas símil a porfiria cutánea tarda o epidermolísis bulosa adquirida, entre otras. **La presencia de macroglosia junto a síndrome de túnel carpiano es una forma de presentación clásica.**

Compromiso sistémico: otros síntomas dependen del órgano afectado: corazón (insuficiencia cardíaca restrictiva, arritmias, infarto agudo al miocardio); riñones (síndrome nefrótico); musculo esquelético (síndrome de túnel carpiano, aumento tamaño deltoides); sistema nervioso (neuropatía sensorial y autonómica, accidente cerebro vascular, demencia); gastrointestinal (insuficiencia hepática, síndrome de malabsorción, obstrucción intestinal); hematológico

(hemorragias por disminución factor X); pulmonar (nódulos pulmonares, obstrucción vía aérea); pérdida de la visión y audición.

Histopatología y estudio: para confirmar el diagnóstico se debe realizar estudio histopatológico, ya sea de las lesiones mucocutáneas específicas o, en ausencia de estas, de aspiración de grasa abdominal, mucosa rectal o gingival. Las lesiones cutáneas muestran depósito de amiloide en dermis y tejido subcutáneo asociado a positividad a la tinción de Rojo Congo. Paralelamente, se debe solicitar electroforesis e inmunofijación en sangre y orina en búsqueda de proteínas monoclonales. En caso de resultar positivas, se recomienda biopsia de médula ósea para confirmar la discrasia de células plasmáticas y descartar un mieloma múltiple. Posteriormente, evaluar el compromiso sistémico mediante historia clínica, examen físico y estudio base que incluya perfil hepático y creatinina, clearance de creatinina y proteinuria, además de nivel sérico de las cadenas livianas para su seguimiento. Otros estudios se agregarán dependiendo de la disfunción orgánica encontrada.

DD: mucinosis nodular, AN, proteinosis lipoidea, tumores anexiales y cuadros esclerodermiformes.

Tratamiento: Multidisciplinario. **El objetivo es disminuir la producción del precursor amiloidogénico (inmunoglobulina de cadena liviana).** Para lo anterior, se utilizan quimioterapéuticos (melfalan), con o sin corticoides sistémicos, asociado a manejo de soporte según el órgano afectado. Además, en pacientes jóvenes con mínima afectación sistémica se puede realizar trasplante autólogo de células madres periféricas.

Pronóstico: ominoso, dado a que el diagnóstico suele ser tardío, cuando ya existe compromiso visceral. Se describe una supervivencia a los 5 y 10 años de 10 y 5%, respectivamente. La mayoría fallece de insuficiencia cardíaca.

AS SECUNDARIA

Se presenta como una complicación de enfermedades inflamatorias crónicas (tuberculosis, lepra, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante). Generalmente afecta riñones, hígado, bazo, glándulas suprarrenales y corazón, siendo raro el compromiso cutáneo. El éxito terapéutico depende del tratamiento de la patología de base.

AMILOIDOSIS ASOCIADA A HEMODIÁLISIS

Secundaria a la disminución en la excreción de la beta2-microglobulina en pacientes que reciben hemodiálisis durante largos periodos. Tiene tendencia a depositarse en las membranas sinoviales, aunque se han reportado lesiones cutáneas, particularmente nódulos subcutáneos.

MUCINOSIS

Las mucinosis cutáneas (MC) son un grupo de trastornos caracterizados por el depósito anormal difuso o focalizado de mucina en la piel. Al igual que la amiloidosis, corresponde a un síndrome, donde diversas enfermedades y condiciones predisponen a su desarrollo.

La mucina es un compuesto de la matriz dérmica extracelular, producido en escasa cantidad por los fibroblastos. Corresponde a un material amorfo, similar a la jalea, conformado por una mezcla de GAG ácidos, pudiendo o no unirse a un grupo sulfato. El ácido hialurónico es un GAG no sulfatado y es el principal componente de la mucina dérmica. Las funciones de la mucina son el balance de sal y agua en la dermis, debido a su alta capacidad de absorción. En la histopatología se visualizan como **espacios entre los haces de colágeno, que se puede**

confirmar mediante tinciones especiales como Alcian blue o azul de toluidina. Es PAS

CLASSIFICATION OF THE PRIMARY CUTANEOUS MUCINOSES
DEGENERATIVE-INFLAMMATORY MUCINOSES
Dermal
Scleromyxedema or papular mucinosis*
Lichen myxedematosus (localized variants)
• Discrete papular form [†]
• Acral persistent papular mucinosis [†]
• Cutaneous mucinosis of infancy
• Nodular form
Self-healing cutaneous mucinosis
• Juvenile type
• Adult type
Scleredema
Mucinosis associated with altered thyroid function
• Localized (pretibial) myxedema
• Generalized myxedema
Reticular erythematous mucinosis
Papulonodular mucinosis associated with autoimmune connective tissue diseases (most commonly LE)
Cutaneous focal mucinosis
Digital mucous cyst (myxoid cyst)
Miscellaneous mucinosis
Follicular
Follicular mucinosis (Pinkus)
Urticaria-like follicular mucinosis
HAMARTOMATOUS-NEOPLASTIC MUCINOSES
Mucinous nevus (Angio)myxoma
*Also referred to as generalized and scleroderoid lichen myxedematosus.
[†] Also seen in HIV-infected individuals.

negativo.

Las mucinosis cutáneas se pueden dividir en 2 grandes grupos: **mucinosis primaria (MP)**, donde el depósito de mucina es el principal hallazgo histológico, generando las lesiones en estudio; y **mucinosis secundaria (MS)**, donde el hallazgo de mucina es una característica adicional, no siendo causante de las lesiones cutáneas. La MP, a su vez, se clasifican en dos tipos (Tabla 3): **degenerativa - inflamatoria (dérmica o folicular)** y **hamartomatosa – neoplásica**. Las MS pueden ser producto de múltiples desórdenes de distinta naturaleza, como lupus eritematoso, neurofibromas, granuloma anular, carcinoma basocelular, entre otros.

Tabla 3. Clasificación de MP.

Bologna J. Dermatology 3Ed. Editorial Elsevier 2012

PATOGENIA

No está clara. Existirían diversos factores asociados a un aumento de la síntesis de GAG por los fibroblastos (inmunoglobulinas y citoquinas pro inflamatorias) y/o una disminución de la degradación de mucina.

MUCINOSIS CUTÁNEAS TIPO DEGENERATIVO-INFLAMATORIO.

Son las más frecuentes. Para su diagnóstico se deben considerar 3 factores: **distribución de la mucina (focal o difuso), nivel de compromiso dérmico y otros hallazgos distintivos.**

DÉRMICAS

- **Escleromixedema (mucinosis papular):** es un trastorno crónico idiopático, frecuente en adultos de edad media o avanzada, sin predilección por sexo. **Se caracteriza casi siempre por tener gammapatía monoclonal y manifestaciones sistémicas, en ausencia de enfermedad tiroidea.** La fisiopatología se desconoce. Debe diferenciarse de las variantes localizadas del liquen mixedematoso, donde la piel es el único sitio afectado.

Clínica: múltiples pápulas (2-3 mm), monomorfas, firmes, color piel o rosadas, cercanas entre ellas, distribuidas homogéneamente en cabeza, cuello, tórax superior, manos, antebrazos y muslos. Estas pápulas pueden confluir y formar placas eritematosas o hiperpigmentadas. La piel circundante es brillante e indurada (apariencia esclerodermiforme). En la cara es común evidenciar un engrosamiento de la piel, con acentuación de los pliegues cutáneos y deformación importante (cara bovina), pudiendo evolucionar a una fascie leonina. No tiene compromiso de mucosas ni cuero cabelludo. El prurito es ocasional. Debido a los procesos esclerodermiformes, puede haber disminución del movimiento articular y dificultad de la apertura oral. En las uniones interfalángicas se evidencia depresión central con bordes solevantados (signo de la dona).

Dentro de las **manifestaciones sistémicas** puede haber compromiso musculoesquelético (miositis, debilidad muscular proximal, artropatía, síndrome del túnel carpiano), gastrointestinal (dismotilidad esofágica), pulmonar (restrictivo u obstructivo, hipertensión pulmonar), renal, cardiovascular, neurológico (neuropatía periférica, convulsiones, alteraciones motoras, pérdida de la memoria, síndrome neurocutáneo). El **síndrome neurocutáneo** es una encefalopatía caracterizada por deterioro agudo de las lesiones cutáneas, asociada a síntomas tipo gripe, convulsiones y coma inexplicable.

Histopatología: triada con depósito difuso de mucina en dermis reticular, asociado a aumento de los fibroblastos y del colágeno. El epitelio está normal o adelgazado, con un infiltrado linfoplasmocitario perivascular superficial. Las fibras elásticas están disminuidas y fragmentadas. En los órganos afectados también se evidencia depósito de mucina.

DD: esclerodermia (se diferencia por la ausencia de telangectasias cuticular y calcinosis), escleredema, otros cuadros esclerodermiformes (ej. fibrosis nefrogénica sistémica), liquen mixedematoso localizado, cuadros que generen fascie leonina (lepra, proteinosis lipoidea, leishmaniasis, linfoma cutáneo, etc.).

Tratamiento: tiene por objetivo disminuir la producción de inmunoglobulinas monoclonales, para lo cual se pueden utilizar quimioterapéuticos (melfalan), talidomida, bortezomib, trasplante de células madres autóloga e IgEV. Otras alternativas son los corticoides tópicos, PUVA, UVA-1, corticoides intralesional, hialuronidasa, plasmaféresis, fototerapia extracorpórea y DMSO tópico.

Pronóstico: en general es ominoso. Es una enfermedad crónica y recurrente, con deterioro progresivo de los órganos, siendo la insuficiencia respiratoria, la enfermedad cerebral y las infecciones las principales causas de muerte. A pesar de lo anterior, se han descrito casos con resolución espontánea. Menos del 10% de los pacientes con escleromixedema progresa a mieloma múltiple.

- **Liquen mixedematoso (LM):** variante localizada que, en contraste a escleromixedema, **no se asocia con esclerosis, paraproteinemia ni afectación sistémica**. Se pueden observar en contexto de infección por VIH, aceites tóxicos o infección por VHC. **Clínica:** se clasifican en 4 subtipos:
 - **LM papular discreto:** pápulas de 2-5 mm múltiples que comprometen simétricamente extremidades y tronco, respetando la cara. La piel no está indurada.
 - **Mucinosi papular acral persistente:** pápulas color piel se desarrollan exclusivamente en dorso de manos y superficie extensora de antebrazos distales.
 - **Mucinosi cutánea de la infancia:** pápulas opalescentes en el cuello, extremidades superiores y tronco.
 - **LM Nodular:** nódulos múltiples en tronco y extremidades.

Histopatología: depósito de mucina en dermis reticular y media, con proliferación variable de fibroblastos. **DD:** granuloma anular, liquen amiloide, liquen plano, erupciones liquenoides, escleromixedema. **Tratamiento:** no requiere tratamiento. Se recomienda observación y vigilancia. Pueden presentar resolución espontánea.

- **Escleredema (escleredema *adultorum* o escleredema *diabeticorum*):** puede afectar a cualquier raza y edad. Se ha asociado principalmente a 3 entidades: **diabetes mellitus, gammapatía monoclonal y posterior a infecciones estreptocócicas**. Sin embargo, también se ha visto en otras condiciones (ej. hiperparatiroidismo, artritis reumatoide,

Sjogren, insulinoma, VIH, entre otros). Su asociación con DM se explicaría por glicosilación irreversible del colágeno, haciéndose resistente a la degradación por colagenasas.

Clínica: clásicamente existen 3 formas de presentación. Se caracterizan por **induración no depresible del cuello, hombros, espalda superior, que puede extenderse a cara y brazos**. La piel se evidencia tensa y lisa, pudiendo tener apariencia de piel de naranja.

1. **Asociado a infección estreptocócica:** precedida por cuadro de fiebre, CEG e infección respiratoria. Presenta compromiso abrupto de región cervical, tórax y extremidades superiores proximales. Se resuelve generalmente en meses.
2. **Asociado a gammapatía monoclonal:** similar a la anterior, pero de inicio más sutil, sin infección precedente. Suele persistir por años y es resistente al tratamiento.
3. **Asociado a Diabetes Mellitus:** más frecuente en hombres obesos de mediana edad, con DM insulino dependiente. Tiene un inicio gradual y suele ser persistente en el tiempo. Se observa generalmente eritema e induración de la región cervical posterior y la espalda.

Cualquieras de las 3 formas pueden cursar con manifestaciones sistémicas: músculo esquelético (dolor muscular, limitación movimientos articular), limitación motilidad de lengua y ojos, o gastrointestinal (dismotilidad esofágica).

Histopatología: engrosamiento de la dermis reticular, con haces de colágeno gruesos separados entre sí por espacios con mucina, adoptando un aspecto fenestrado. No hay aumento de los fibroblastos y puede presentar un escaso infiltrado linfocitario.

DD: esclerodermia (presencia de Raynaud y telangectasias), escleromixedema, celulitis.

Tratamiento: depende del tipo clínico. En casos asociados a infección estreptocócica el tratamiento no es necesario, ya que es autolimitada y suele resolverse espontáneamente en meses. En los tipos asociados a gammapatía y DM no existe un tratamiento específico. Desafortunadamente el control de la glicemia no tiene influencia sobre la evolución de las lesiones cutáneas. Dentro de las alternativas disponibles se encuentran la fototerapia (UVA-1, PUVA), ciclofosfamida +corticoides sistémicos, ciclosporina, IgEV, etc.

- **Mucinosis asociadas a alteraciones de la función tiroidea: en el hipertiroidismo predomina el mixedema pretibial, y mientras que en el hipotiroidismo, el mixedema generalizado.**

Dermatopatía tiroidea (Mixedema pretibial): se asocia a hipertiroidismo, más específicamente a la enfermedad de Graves (1-5% de los casos). Esta última es más frecuente en mujeres, entre los 30 y 40 años de edad. Un factor sérico (no relacionado a Ig estimulantes) induciría aumento en la producción de mucina por los fibroblastos, siendo más sensibles los localizados en la pierna. **Clínica: nódulos o placas indurados, eritematosos, color café - purpúricos - amarillento bilaterales, de textura indurada (pueden tener piel de naranja), sin signo de la fóvea.** Pueden tener bordes circunscritos o difusos. Otros sitios que se pueden afectar son la cara, extremidad superior, abdomen, cicatrices, injertos y hombros. Puede haber prurito y dolor, y asociarse hipertrichosis, hiperhidrosis y compromiso del nervio peroneo. **Histopatología:** mucina a nivel de dermis reticular, lo que genera un engrosamiento dérmico. Infiltrado linfocitario perianexial con mastocitos y fibroblastos. Disminución de fibras elásticas. En epidermis se presenta hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis. **DD:** liquen simple crónico, liquen plano hipertrófico, linfedema, lipedema, mucinosis lipedematosa asociada a obesidad. **Tratamiento:** corticoides tópicos o intralesionales, plasmaféresis, compresión neumática,

IgEV, octeotrido o cirugía. El tratamiento del hipertiroidismo asociado no mejora las lesiones cutáneas y, a menudo, el mixedema pretibial se desarrolla después de iniciado el tratamiento. Puede presentar resolución espontánea.

Mixedema generalizado: es una manifestación de hipotiroidismo severo, ya sea congénito o adquirido. Suele ocurrir en mujeres entre los 40 y 60 años. Se asocia más a enfermedad de Hashimoto. Se explicaría por una alteración de la degradación secundario a la disminución o disfunción de la tiroxina. **Clínica:** signos de hipotiroidismo (piel fría, alopecia de cola de cejas, letargia, somnolencia, aumento de peso, constipación, calambres, edema de párpados, labios, lengua, manos, bradilalia, coloración amarillenta de palmas y plantas, purpura de extremidad inferior, xantomas, entre otros). Dentro de las manifestaciones sistémicas presentan visceromegalia, enfermedad de Alzheimer, síndrome del túnel carpiano, parálisis VII, entre otras. **Histopatología:** depósito de mucina perivascular y perifolicular, con o sin compromiso del subcutáneo o nervios. No existe aumento de fibroblastos. **Tratamiento:** tiroxina. El inicio precoz es esencial para el desarrollo mental adecuado de neonatos. Existe riesgo de mortalidad (coma mixedematoso).

- **Mucinosis reticular eritematosa (mucinosis de la línea media):** desorden raro fotoagravado. **Clínica:** máculas y pápulas rosadas eritematosas localizadas en tórax anterior o espalda, con prurito ocasional, que empeoran con RUV. **Histopatología:** depósito de mucina en dermis superficial. Infiltrado de células T peri foliculares y perivasculares asociados a dilatación vascular. Epitelio normal. **Se debe hacer el diagnóstico diferencial con lupus tímido, ya que pueden ser indistinguibles. DD:** lupus discoide y tímido, infiltración linfocitaria de Jessner, dermatitis seborreica, tiña versicolor. **Tratamiento:** fotoprotección, antimaláricos, corticoides tópicos, inhibidores de la calcineurina tópicos, antihistamínicos, tetraciclinas, ciclosporina, fototerapia. Puede tener resolución espontánea a los 15 años.
- **Mucinosis pápulonodular asociada con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo:** entidad rara, asociada más frecuentemente a lupus eritematoso (1,5% de los pacientes con lupus eritematoso). Puede ocurrir previo o posterior a enfermedad. **Clínica:** pápulas, nódulos color piel, con depresión central, asintomáticos, localizados en espalda, pecho y extremidad superior, que pueden fotoagravarse. 75% suele tener compromiso sistémico asociado, generalmente renal, articular y cutáneo (LECSA y lupus discoide). **Histopatología:** depósito difuso de mucina en dermis superficial y media que puede llegar hasta el tejido celular subcutáneo. Infiltrado perivascular. **A diferencia de las lesiones típicas de lupus, no presenta compromiso epidérmico. Tratamiento:** fotoprotección, antimaláricos, corticoides tópicos, sistémicos o intralesionales.

FOLICULAR

- **Mucinosis folicular (Alopecia mucinosa):** enfermedad benigna idiopática poco común. Afecta más a niños y adultos (30 y 40 años). **Clínica:** erupción aguda o subaguda de pápulas foliculares que pueden formar placas rosadas múltiples con o sin descamación, asociado a alopecia. Suelen localizarse en cara y cuero cabelludo. Puede asociarse a otro tipo de lesiones cutáneas como pápulo nódulos, foliculitis, hiperqueratosis espiculada o erupción acneiforme. El curso clínico es crónico. **Histopatología:** depósito de mucina en la unidad fólculo sebácea. Infiltrado perifolicular (eosinófilos, histiocitos, linfocitos). **DD: micosis fungoide fólculo trópica. Tratamiento:** sin manejo específico. Se evalúa

evolución natural de la entidad, ya que suele resolverse entre 2 a 24 meses. Algunas alternativas son los corticoides tópicos, intralesionales o sistémicos, PUVA o dapsona.

MUCINOSIS CUTÁNEAS TIPO HAMARTOMA-NEOPLÁSICAS.

- **Nevo mucinoso:** congénito o adquirido. Pápula o placa que habitualmente se presenta en patrón lineal unilateral. En el estudio histopatológico se aprecia depósito difuso de mucina en la dermis papilar, sin fibras de colágeno ni elásticas dentro del área mucinosa.
- **Mixoma:** neoplasia benigna y adquirida, única o múltiple, que puede asociarse a mixomas cardíacos, lentigos múltiples y nevi azules (complejo de Carney). Histológicamente presenta una lesión multilobulada, ubicada en dermis y tejido subcutáneo, con matriz mucinosa asociada a fibroblastos, mastocitos y escaso colágeno y reticulina.

REFERENCIAS

1. Bologna 3oed. Dermatology. Section 8. Chapter 46. Mucinoses. 687-698. o Section 8. Chapter 47. Amyloidosis. 699-708.
2. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. 8oed. Sección 24. Capítulo 133. Amiloidosis. 1574-1584. Sección 26. Capítulo 151. Manifestaciones cutáneas de trastornos de órganos internos. 1852-1856. Sección 27. Capítulo 158. Escleredema y Escleromixedema. 1957-1961.
3. T. Weidner et al. Primary Localized Cutaneous Amyloidosis: A Systematic Treatment Review. Am J Clin Dermatol (2017)18: 629.
4. P. Modiano. EMC - Dermatología. Volumen 49 > nº3 > septiembre 2015.
5. Kaltoft B1, Schmidt G, Lauritzen AF, Gimsing P. Primary localised cutaneous amyloidosis--a systematic review. Dan Med J. 2013 Nov;60(11): A4727.
6. Laura Carreño y cols. Acercamiento clínico-patológico a las mucinosis cutáneas primarias. Rev. Chilena Dermatol. 2011; 27(3):342-345.
7. Peter D Gorevic. Overview of amyloidosis. UpToDate. Jul.29.2015.
8. Franco Rongioletti. Scleromyxedema. UpToDate. Jul.30.2015.
9. Terry F Davies. Pretibial myxedema. UpToDate. Apr.01.2015.
10. Y.Y. Chuang et al. Dermoscopic features of primary cutaneous amyloidosis. Br J Dermatol. 2012;167:548-54.