



Amiloidosis Mucinosi

Dr. Roberto Bustos Macaya
Dermatólogo HBLT

AMILOIDOSIS

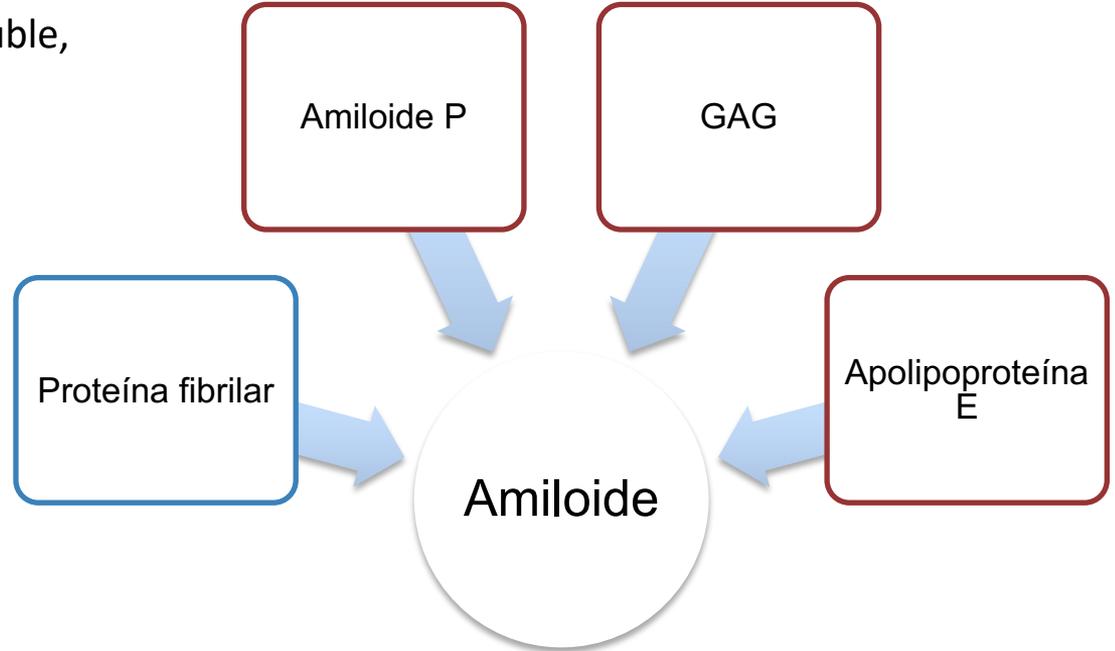


GENERALIDADES

- Grupo de enfermedades
- 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

¿QUÉ ES EL AMILOIDE?

Material proteico extracelular, insoluble,
resistente a la proteólisis



CLASIFICACIÓN QUÍMICA DE LAS AMILOIDOSIS		
Proteína precursora	Proteína amiloide	Síndrome clínico
Proteína precursora A β (A β PP)	A β	Enfermedad de Alzheimer, envejecimiento
(Apo) AA sérica*	AA	Amiloidosis sistémica secundaria (v. tabla 47-1), síndromes de fiebre periódica hereditarios (p. ej., fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, TRAPS; v. capítulo 45)
Apolipoproteína AI	AApoAI	Amiloidosis hereditaria asociada a apolipoproteína AI; la distribución de la afectación de los órganos, incluida la piel, depende de la localización de la mutación
Apolipoproteína AII	AApoAII	Amiloidosis familiar renal
β_2 -microglobulina	A β_2 M	Hemodiálisis crónica
Calcitonina	ACal	Carcinoma medular de tiroides
Cistatina C	ACys	Angiopatia amiloidea hereditaria por cistatina C [†]
Gelsolina	AGel	Amiloidosis familiar, tipo finés
Cadena pesada de las inmunoglobulinas (muy infrecuente) [‡]	AH	Amiloidosis sistémica primaria
Queratina	AKer	Amiloidosis cutánea primaria (localizada)
Cadena ligera de las inmunoglobulinas	AL	Amiloidosis sistémica primaria (asociada a discrasia de células plasmáticas [§] >> mieloma múltiple), amiloidosis cutánea nodular primaria
Insulina	AIns	Nódulo firme en lugares donde se inyecta insulina de forma repetida
Factor quimiotáctico de los leucocitos 2	ALect2	Insuficiencia renal progresiva y afectación hepática; más frecuente en americanos de origen mexicano
Transtretina	ATTR	Amiloidosis ATTR: 1) polineuropatía amiloidea familiar (mutaciones de <i>TTR</i>); 2) miocardiopatía amiloidea familiar (mutaciones de <i>TTR</i>), y 3) amiloidosis por ATTR de tipo nativo/amiloidosis sistémica senil/amiloidosis cardíaca senil
Corneodesmosina	—	Hipotricosis <i>simplex</i> del cuero cabelludo

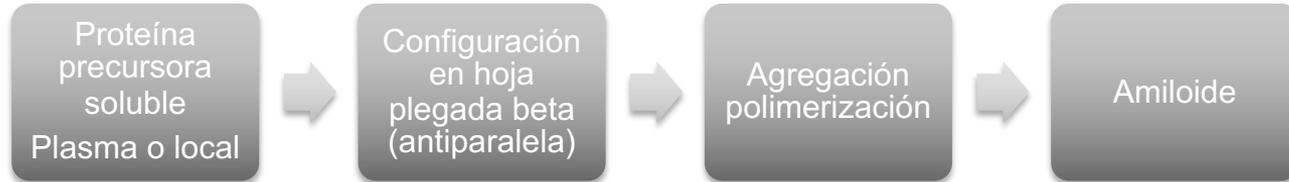
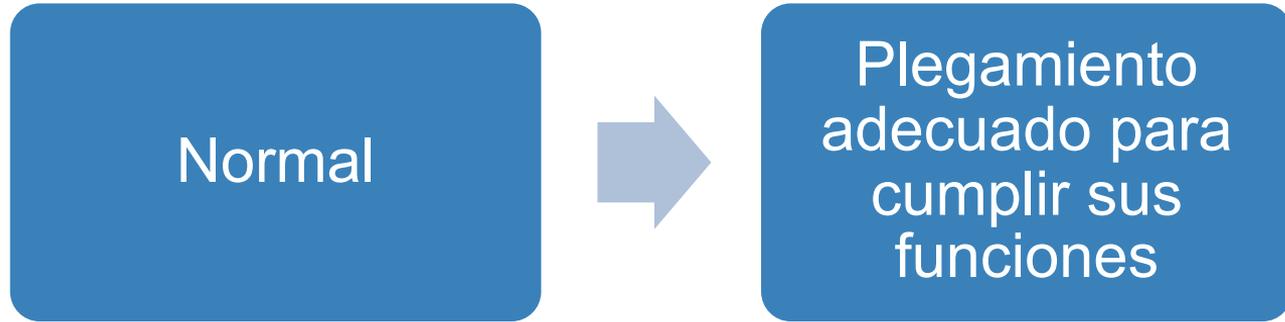
*Proteína asociada al amiloide sintetizada en el hígado.

[†]La detección del depósito en piel normal permite el diagnóstico antes de los síntomas clínicos (hemorragia cerebral).

[‡]Con más frecuencia, las cadenas pesadas generan un depósito de tipo no amiloideo, llamado enfermedad por depósito de cadenas pesadas, que a veces se asocia a *cutis laxa* adquirida.

[§]Gammapatía monoclonal; la progresión depende de los factores de riesgo (p. ej., paraproteína distinta de IgG).

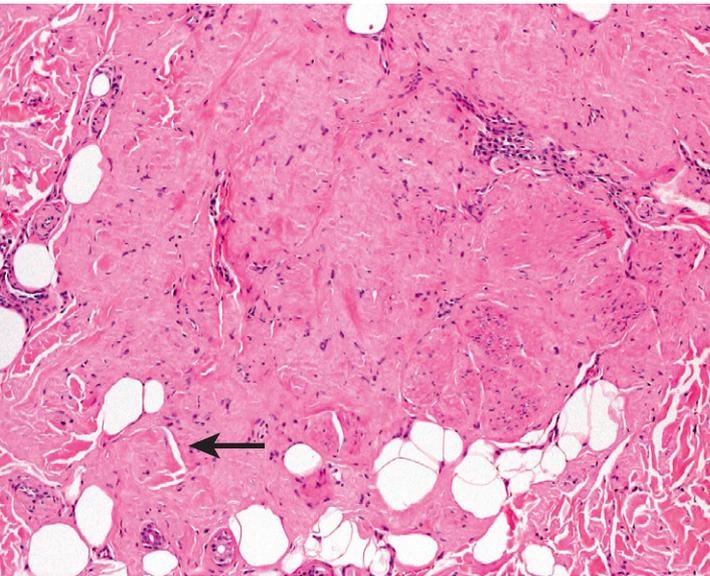
FIBRINOGENESIS



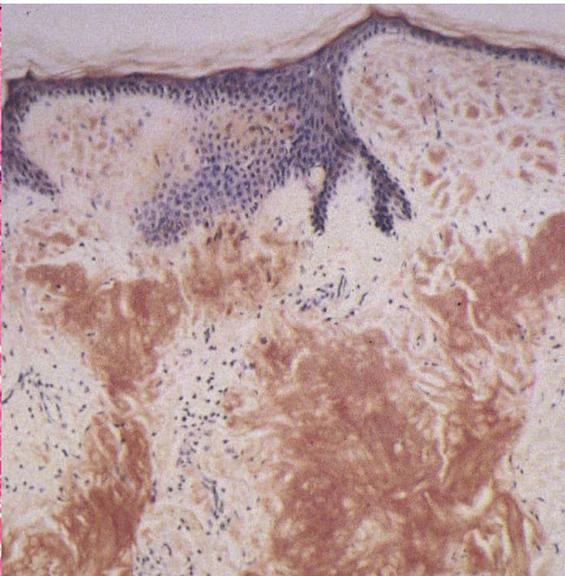
“



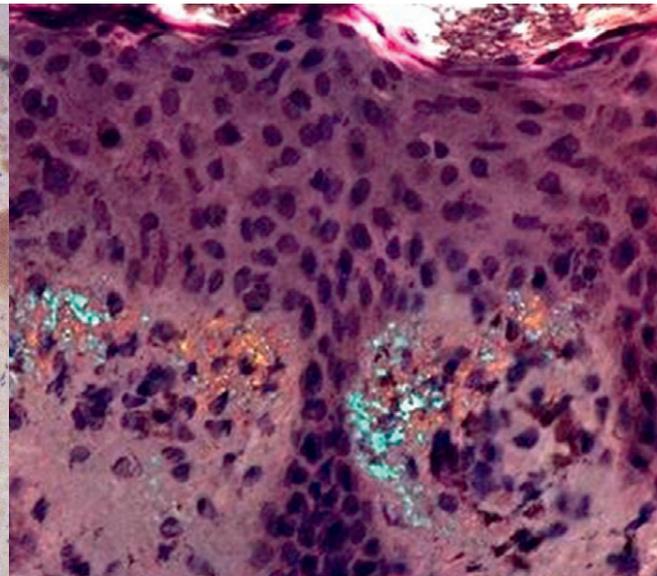
*Si bien existen distintos tipos de
amiloides, todos comparten
características estructurales,
histoquímicas y tintoriales*



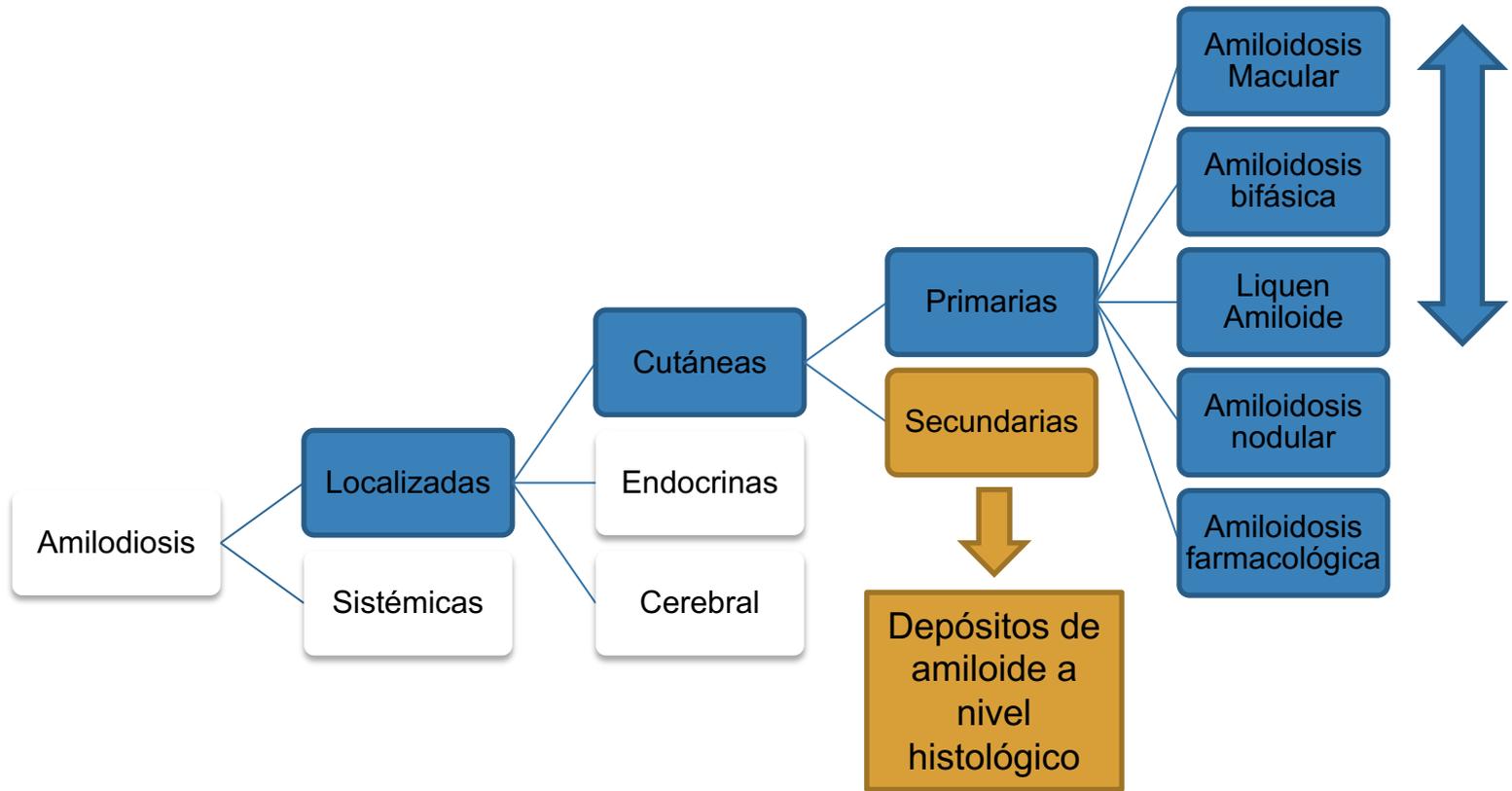
Depósitos dérmicos eosinofílicos,
amorfos, con fisuras



Rojo Congo +



Rojo Congo con LP.
Birrefringencia verde

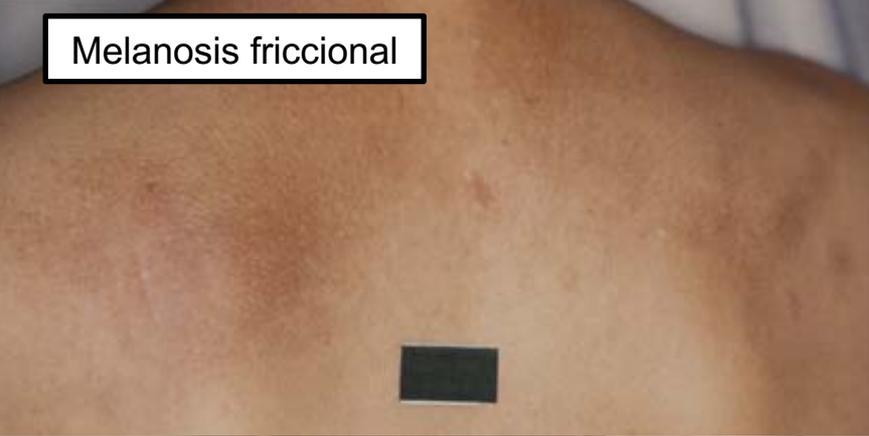


AMILOIDOSIS MACULAR

- Adultos jóvenes. M>H
- Máculas hiperpigmentadas, café-grisáceos, con patrón confluyente y ondulado (mejor evidenciado al estirar la piel), simétricas
- Superior de la espalda, especialmente en el área escapular>superficies extensoras de EE
- Pruriginosas (no siempre)







Melanosis friccional

This image shows a close-up of skin with irregular, brownish-grey pigmented patches, characteristic of friction melanosis. A small black square marker is visible on the skin to the right.



Eritema discrómico *perstans*

This image shows a close-up of skin with several faint, irregularly shaped, brownish discolorations, consistent with persistent discoloration of the skin.



Notalgia parestésica

This image shows a close-up of skin with a small, localized area of redness and slight discoloration, typical of pruritic itch.



Papilomatosis reticulada y confluyente

This image shows a close-up of skin with a large, confluent area of brownish, reticulated pigmentation, characteristic of confluent reticulated papillomatosis.

© 2012 Logical Images, Inc.

© 2016 VisualDx.com

“



*Existe una sobreposición de la AM con
la variante pigmentada de la notálgia
parestésica y la melanosis friccional*

LIQUEN AMILOIDE

- Más frecuente
- Pápulas delimitadas, firmes, descamativas, color piel o hiperpigmentadas, que confluyen en placas hiperqueratósicas pruriginosas, con patrón ondulado o con crestas
- Preferentemente en pantorrillas y superficie extensora de extremidades. Inicialmente unilateral, pero con el tiempo pueden ser simétricas y bilaterales





Prurigo nodular



Liquen plano hipertrófico



Mixedema pretibial



Primary Localized Cutaneous Amyloidosis: A Systematic Treatment Review

Till Weidner¹  · Tanja Illing¹ · Peter Elsner¹

- No existe ninguna recomendación terapéutica universal. Pocos ensayos clínicos disponibles
- **Objetivo: cortar el ciclo prurito y rascado**
- CT, antihistamínicos sedantes, inhibidores tópicos de la calcineurina, UVBnb, retinoides orales y dermoabrasión

AMILOIDOSIS NODULAR

- Nódulos o placas céreas únicas o múltiples, amarillo-marrón. Piel suprayacente puede estar atrófica o con púrpura. Asintomáticos
- Tronco y extremidades, predilección acral
- HP: depósito de amiloide en dermis, pudiendo alcanzar TSC con compromiso de las paredes de los vasos sanguíneos



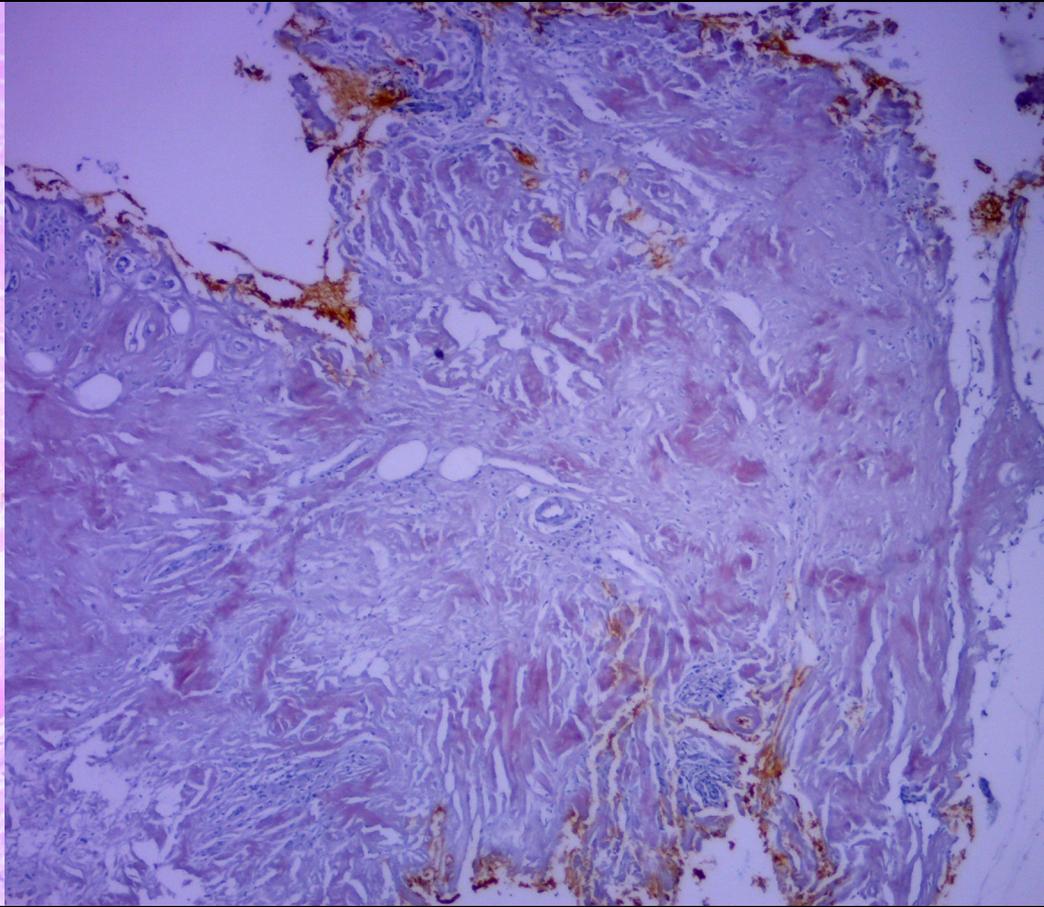
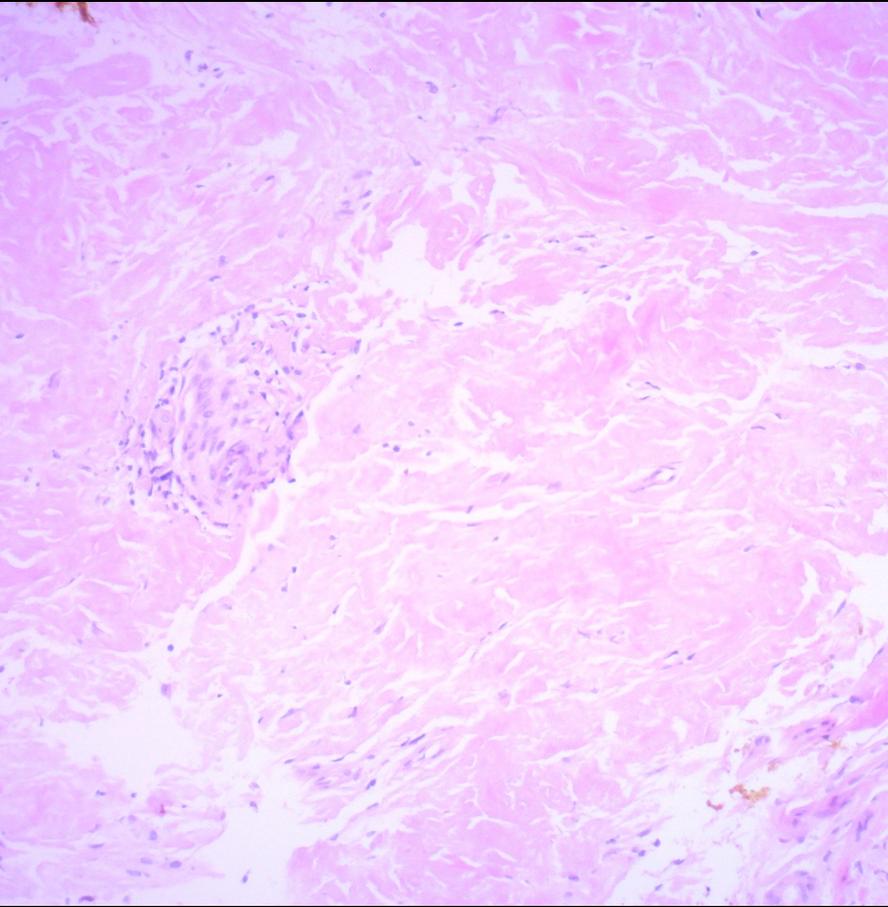




ESTUDIO

- Examen físico completo
- Hemograma
- Estudio metabólico
- Electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas
- Electroforesis e inmunofijación de proteínas en orina
- ECG





Importancia

7% puede evolucionar a AS

Síndrome de Sjogren

Evaluación y seguimiento



Linfoma cutáneo



Sarcoidosis



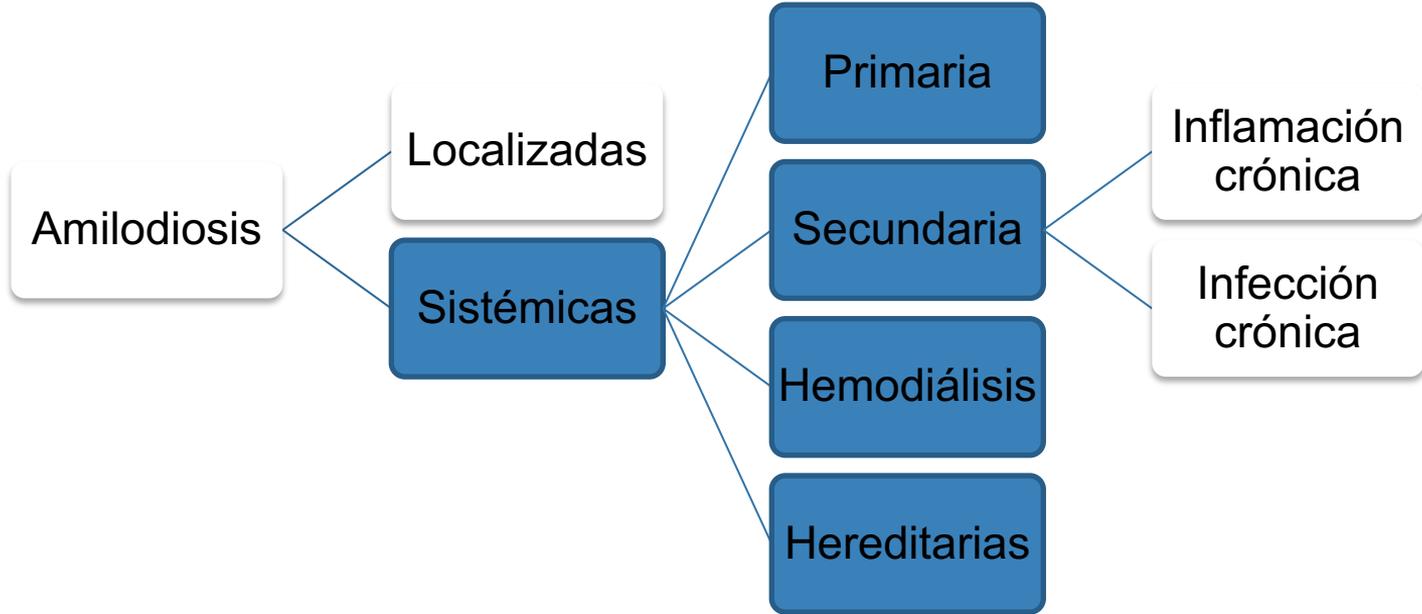
Pseudolinfoma



Granuloma anular

AMILOIDOSIS FARMACOLÓGICA

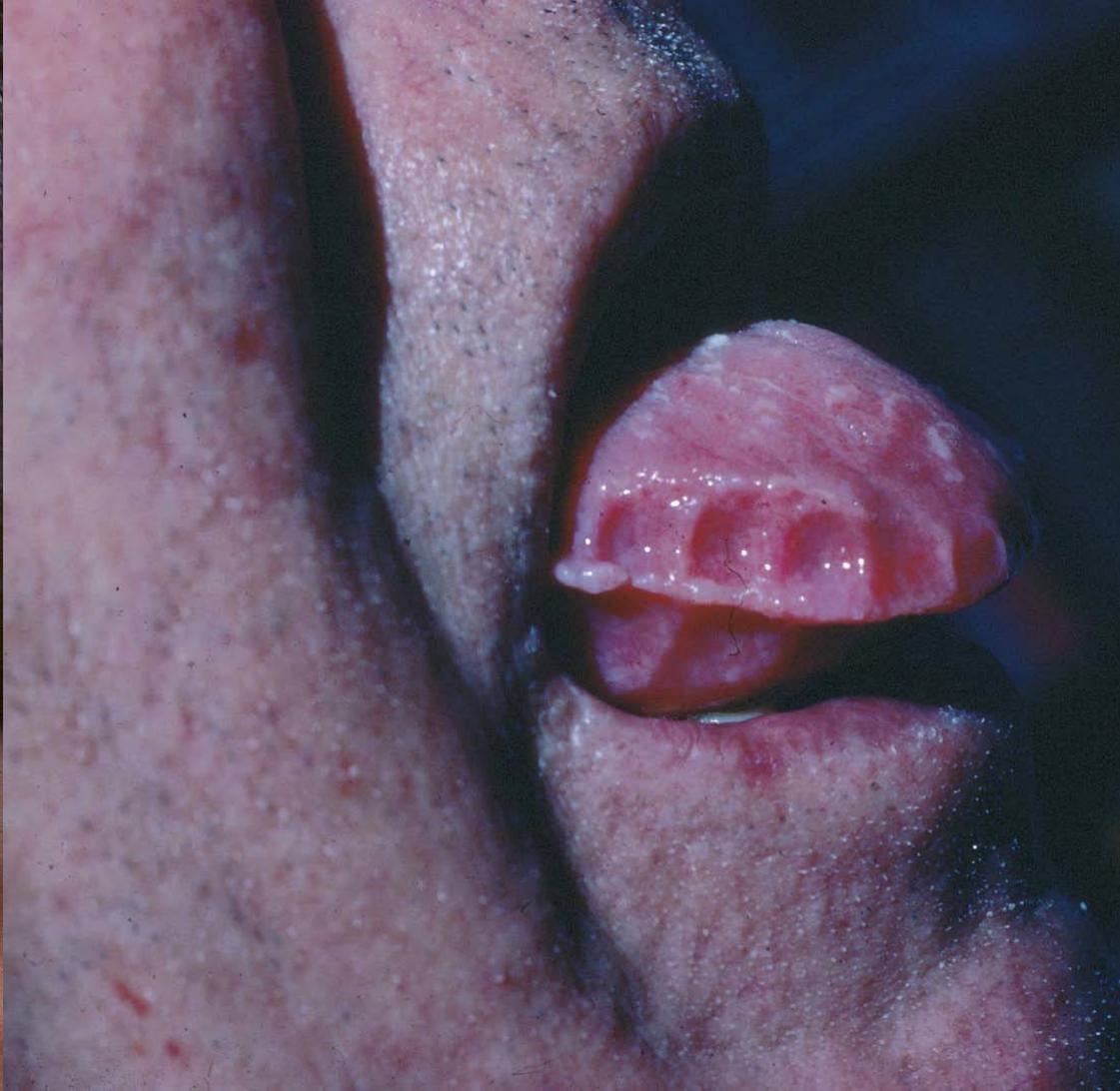
- Asociada a inyección de medicamentos
- Insulina (porcina o humana recombinante). Enfuvirtida
- Se asemejan clínicamente a amiloidosis nodular
- Áreas de tejido blando (abdomen y muslos)
- Extirpación



AMILOIDOSIS SISTÉMICA PRIMARIA - AL

- 2º discrasia de células plasmáticas subyacente
- **Gammapatía monoclonal>>>MM**
- Proteína precursora: cadena ligera de inmunoglobulinas
- Compromiso de múltiples órganos
- Inicio con síntomas inespecíficos: disnea, baja de peso, parestesias y síncope -hipotensión ortostática





CLÍNICA

- **Piel: 40%**
- **Eventos purpúricos:** depósito de amiloide en las paredes de los vasos
- A nivel periocular (signos de los ojos de mapache) u otros sitios: cuello, axilas, región ano genital, secundario a valsalva o traumas







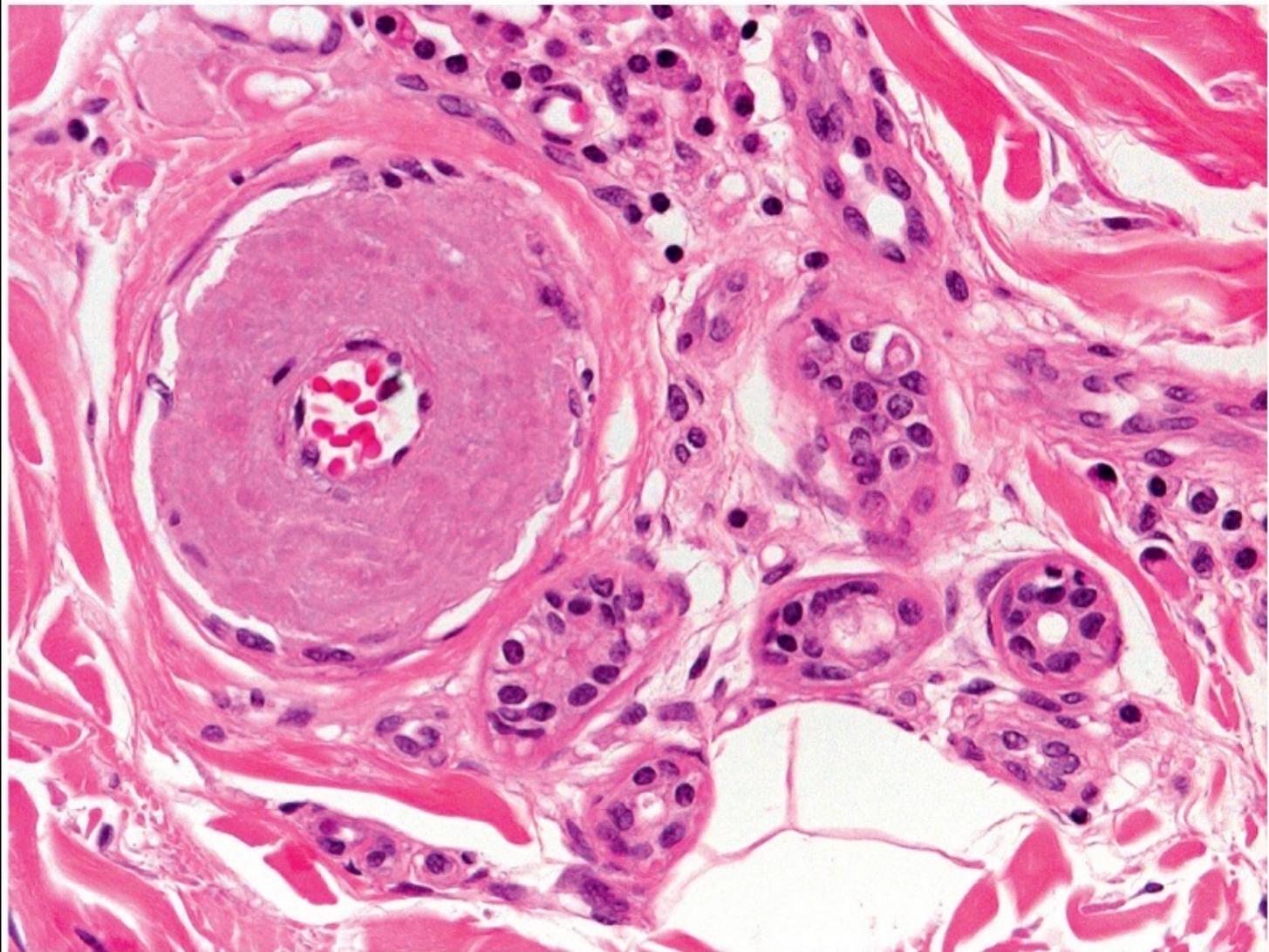






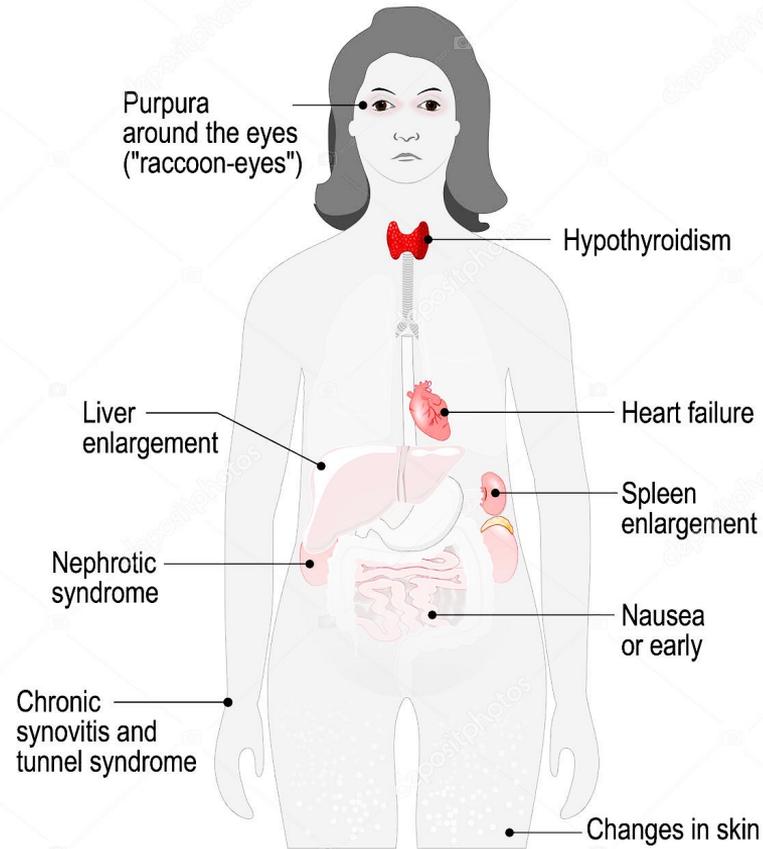
CLÍNICA

- Signo del púrpura al pellizcar
- La presencia de macroglosia junto a síndrome de túnel carpiano: presentación clásica



AMYLOIDOSIS

signs and symptoms

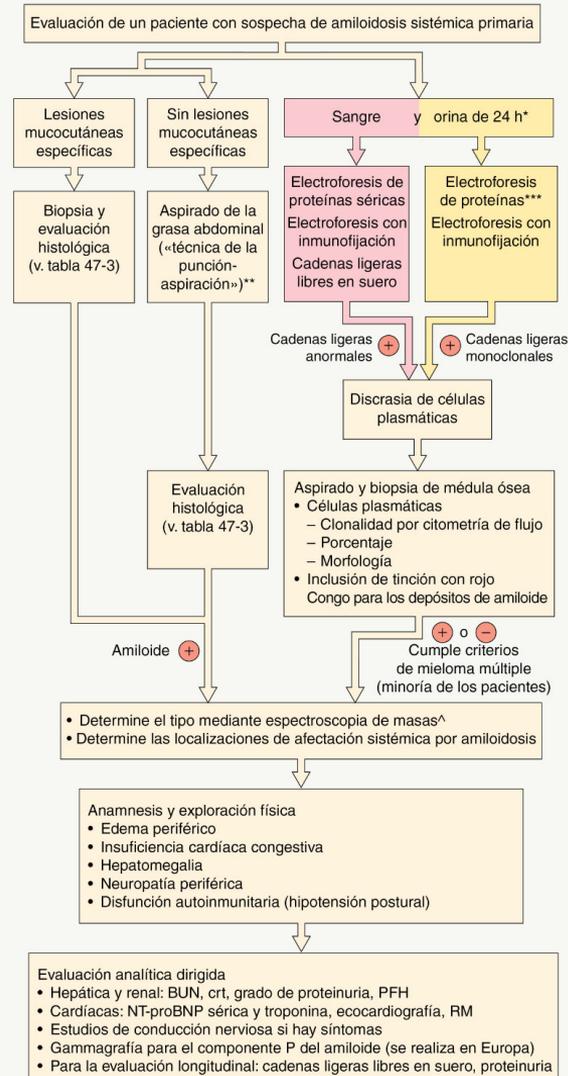


Importancia

Signos cutáneos de AS

Biopsia cutánea o TCS puede
contribuir a un diagnóstico precoz

ESTUDIO



TRATAMIENTO

- **Multidisciplinario**
- Objetivo: disminuir la producción del precursor amiloidogénico
- Quimioterapéuticos (melfalan) con o sin corticoides sistémicos + soporte según el órgano afectado
- Trasplante de células madres autólogas periféricas

MUCINOSIS



GENERALIDADES

- Grupo heterogéneo de trastornos
- Depósito anormal difuso o focalizado de mucina en la piel

MUCINA

Componente de la matriz dérmica extracelular, producido por los fibroblastos

Material amorfo, mezcla de GAG ácidos, que pueden estar libres (AH) no unirse a un grupo sulfato

Ácido hialurónico: principal componente de la mucina dérmica

Función: equilibrio hidroelectrolítico de la dermis

CARACTERÍSTICAS TINCIONALES DE LOS GLUCOSAMINOGLUCANOS ÁCIDOS (MUCOPOLISACÁRIDOS)

Tinción histológica	Glucosaminoglucanos ácidos (mucopolisacáridos)	
	No sulfatados (ácido hialurónico*)	Sulfatados (sulfato de heparano, sulfato de dermatano, sulfato de condroitina†)
Hierro coloidal	⊕	⊕
Azul alciano pH 2,5	⊕	⊕
pH 0,5	⊖	⊕
Metacromasia con azul de toluidina pH 4	⊕	⊕
pH < 2	⊖	⊕
PAS‡	⊖	⊖
Sensibilidad a hialuronidasa	⊕	⊖

*Principal GAG en los trastornos expuestos en este capítulo; no unido a núcleo proteínico.
†Principales GAG en las mucopolisacaridosis, como el síndrome de Hunter o el síndrome de Hurler; unido a núcleo proteínico (proteoglucano).
‡Tiñe mucopolisacáridos neutros.

CLASIFICACIÓN DE LAS MUCINOSIS CUTÁNEAS PRIMARIAS

Mucinosis degenerativas-inflamatorias

Dérmicas

Escleromixedema o mucinosis papular*

Liquen mixedematoso (variantes localizadas)

- Forma papular localizada[†]
- Mucinosis papular acra persistente[†]
- Mucinosis cutánea de la infancia
- Forma nodular

Mucinosis cutáneas de resolución espontánea

- Tipo juvenil
- Tipo del adulto

Escleredema

- Tipo no diabético (tipos I y II)
- Tipo diabético (tipo III)

Mucinosis asociada a alteración de la función tiroidea

- Mixedema localizado (pretibial)
- Mixedema generalizado

Mucinosis eritematosa reticular

Mucinosis papulonodular asociada a enfermedades autoinmunitarias del tejido conjuntivo (sobre todo LE)

Mucinosis focal cutánea

Quiste mucoso digital (quiste mixoide)

Mucinosis diversas

Foliculares

Mucinosis folicular (Pinkus)

Mucinosis folicular urticarial

Mucinosis hamartomatosa-neoplásica

Nevo mucinoso

(Angio)mixoma

*Se ha referido como liquen mixedematoso difuso/generalizado y esclerodermiforme.

[†]También se ve en los sujetos infectados por el VIH.

TRASTORNOS ASOCIADOS AL DEPÓSITO HISTOLÓGICO DE MUCINA (MUCINOSIS SECUNDARIA)

Mucinosis epiteliales

- Carcinoma basocelular
- Inusuales: carcinoma epidermoide, queratoacantoma, verruga, queratosis seborreica, micosis fungoide

Mucinosis dérmicas

- Granuloma anular
- Lupus eritematoso, dermatomiositis >> esclerodermia
- Tumores mesenquimatosos (p. ej., sarcoma mixoide, lipoblastoma mixoide, DFSP)
- Tumores neurales (p. ej., neurofibroma, neuromixoma lobular)
- Tumores epiteliales (p. ej., carcinoma basocelular, carcinoma ecrico)
- Otros tumores (p. ej., metástasis cutáneas, carcinoma mucinoso del párpado)
- Linfoedema asociado a obesidad
- Cicatriz hipertrófica
- Inusuales: EICH crónica, reacciones cutáneas al interferón, herpes zóster, insuficiencia venosa, histiocitosis mucinosa hereditaria progresiva

Mucinosis foliculares

- Micosis fungoide (pocas veces otros linfomas T)
- Dermatitis eccematosas
- Inusuales: lupus eritematoso, picaduras de insectos (incluidas las también llamadas reacciones parecidas a picaduras de insectos exageradas en el marco del LLC), efecto adverso del imatinib, reticuloendoteliosis familiar

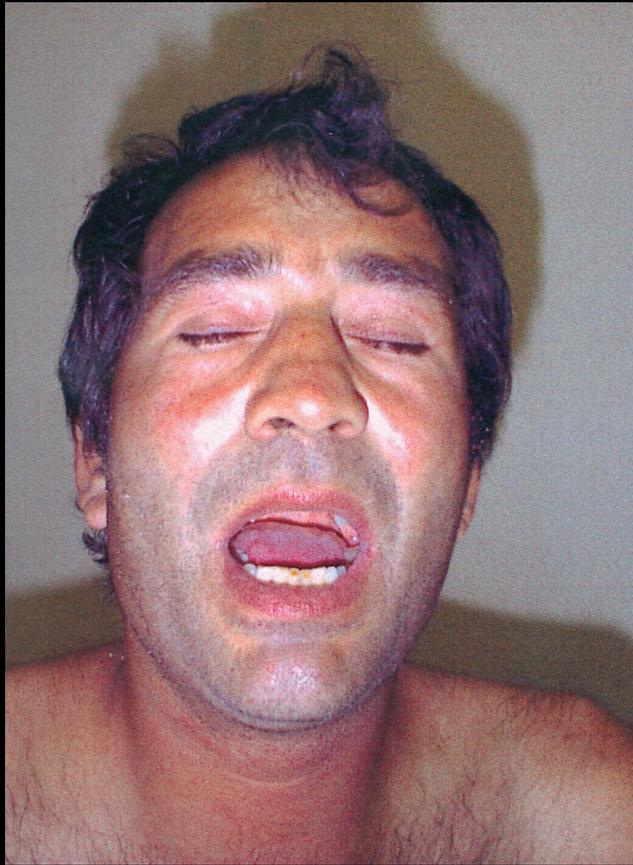
ESCLEREDEMA

- Poco frecuente. Sin predilección etaria ni étnica
- 3 tipos:
 - Infecciones estreptocócicas
 - Gammapatía monoclonal
 - DM2
- Otras condiciones (hiperparatiroidismo, AR, Sjogren, insulinoma, VIH, etc)

CLÍNICA

- Induración no depresible del cuello, hombros, espalda superior, que puede extenderse a cara y región proximal de EESS
- Piel tensa y lisa, pudiendo tener apariencia de piel de naranja
- Habitualmente escasa morbilidad









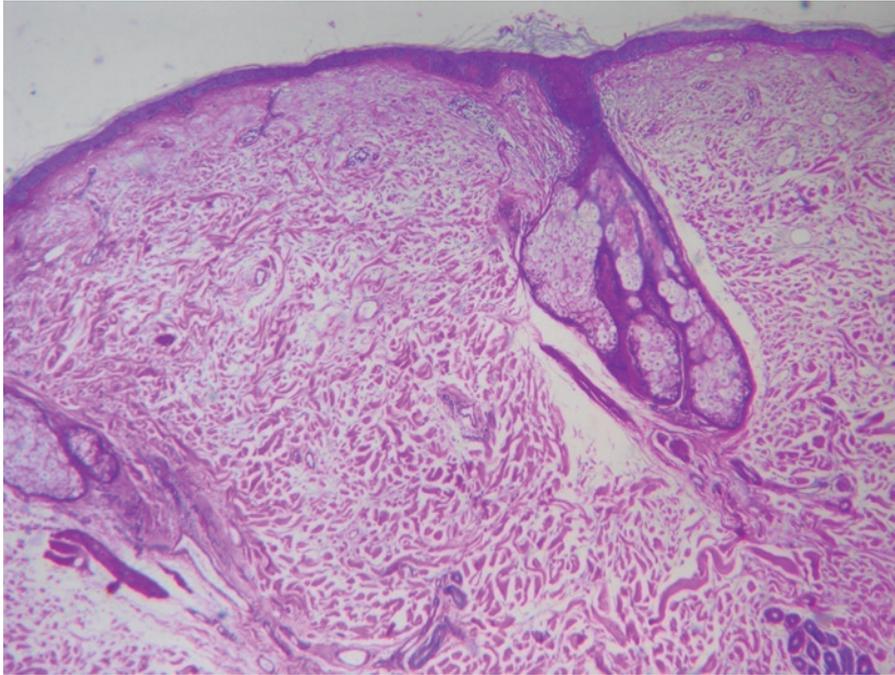


Fig. 3: (H&E 10X) epidermis conservada y engrosamiento de la dermis y de los haces de colágeno. Estos últimos están separados por espacios claros.

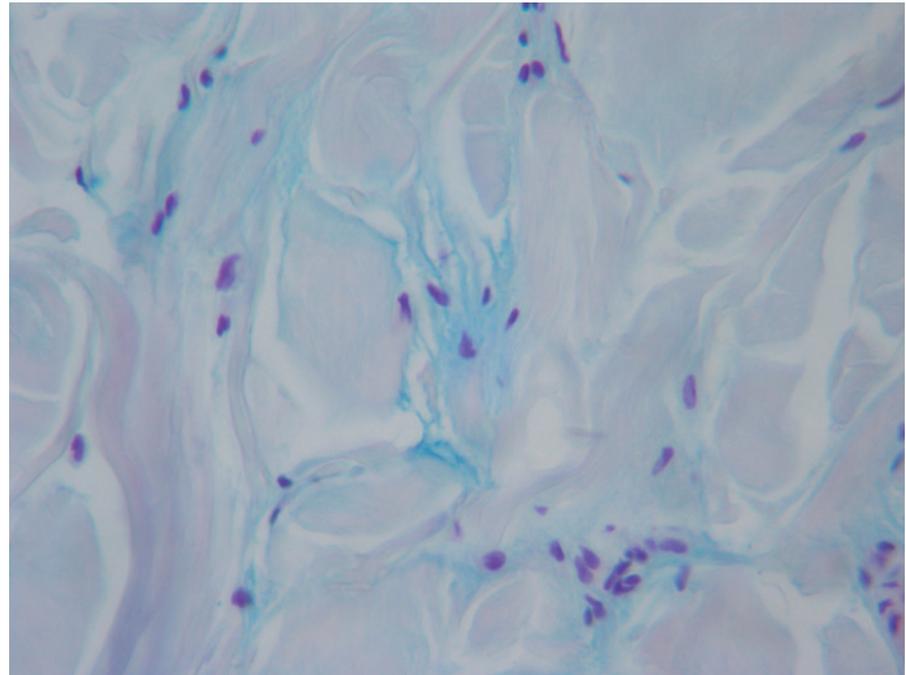


Fig. 4: técnica de Azul Alcian. Depósito escaso de mucina.

EXAMENES

- HTO 33%. HB 11 mg/dl
- VHS 122
- Proteínas totales 10 g/l. Albumina 1,8 g/dl
- VHB-VHC-VIH no reactivos
- IgA 6183 mg/dl. Calcio 10,7
- Inmunofijación: componente monoclonar IgA Kappa



Escleromixedema



Celulitis/Erisipela



Esclerodermia

TRATAMIENTO

- **Infección estreptocócica:** autolimitada.
- **Gammapatía y DM:** no existe un tratamiento específico
- Fototerapia (UVA-1, PUVA)
- Bortezomib: discrasia de células plasmáticas
- Ciclofosfamida +corticoides sistémicos, ciclosporina, IgEV

“



*Solo algunos pacientes con
escleredema asociado a la diabetes
mejoran con un control estricto de la
glucemia*

ESCLEROMIXEDEMA

- Adultos de mediana edad
- >asocia a discrasia hematológica
- Múltiples pápulas duras y céricas de 2-3 mm, bien alineadas y confluyentes, en un patrón simétrico relativamente generalizado
- Piel circundante es brillante e indurada
- Cabeza, cuello, la zona superior del tronco, manos, antebrazos y muslos



ESCLEROMIXEDEMA

- Casi siempre asociado a paraproteinemia
- Aunque puede observarse una plasmocitosis leve en las biopsias de médula ósea, < 10% de los pacientes con escleromixedema progresan a un mieloma sintomático
- Compromiso muscular, neurológico, reumatológico, pulmonar, renal y cardiovascular

“



Triada histológica: depósito difuso de mucina en la dermis reticular superior y media, aumento de colágeno y proliferación acentuada de fibroblastos dispuestos de forma irregular

Tratamiento

- IgIV +/- tratamientos sistémicos: compromiso cutáneo o sistémico
- Talidomida: generalmente combinado con IgIV
- TCMH

MIXEDEMA PRETIBIAL

- Se asocia a hipertiroidismo, más específicamente a la enfermedad de Graves (1-5%)
- Factor sérico: 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
- Puede presentar prurito y dolor
- Signo de la fóvea –
- Otros: cara, EESS, abdomen, cicatrices, injertos







EVOLUCIÓN

- HP: Dermis reticular con fibras de colágeno separadas
- Endocrinología: Síntomas y signos de hipertiroidismo. Se indico nuevo curso I_{131} asociado a clobetasol tópico, con buena respuesta



Liquen simple crónico



Liquen plano hipertrófico

TRATAMIENTO

- Corticoides tópicos o intralesionales
- Plasmaféresis
- Compresión neumática
- IgIV
- Octeotrido
- Cirugía
- Puede tener resolución espontánea a los 9.5 años

Importancia

El tratamiento del hipertiroidismo
no mejora lesiones cutáneas
Generalmente posterior a inicio
de tratamiento

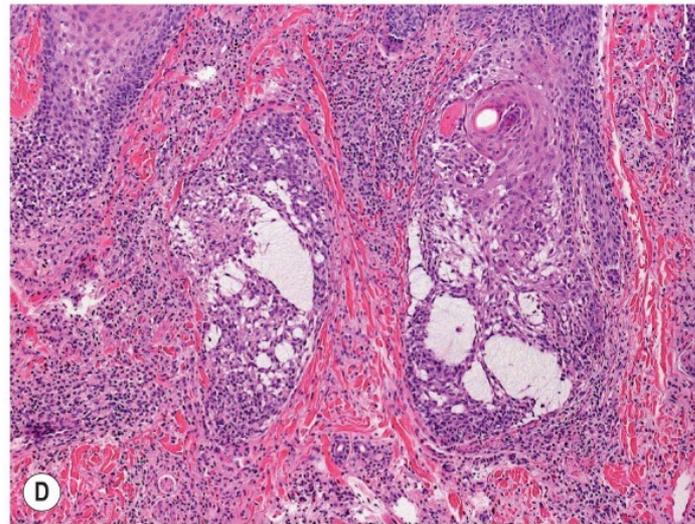
Mucinosi eritematosa reticular

- Mujeres de edad media
- Máculas y pápulas rosadas y rojas, que conforman patrones reticulados y anulares
- Mitad de espalda o pecho
- Levemente pruriginosa
- HO: depósitos intersticiales de pequeñas cantidades de mucina en la región superior de la dermis, junto a un infiltrado perivascular de linfocitos T



Mucinosis folicular

- Niños y adultos
- Erupción aguda o subaguda de pápulas foliculares que pueden formar placas rosadas múltiples con o sin descamación, asociado a alopecia. Cara y cuero cabelludo
- **DD: MF foliculotrópica**
- Seguimiento: CET, CIL, PUVA, dapsona



Gracias