

Lesões Cutâneas como a Primeira Manifestação de Mieloma Múltiplo: Relato de Dois Casos

Katarína Kieselová¹, Felicidade Santiago², Sofia Ramos³, Maria Fernanda Cunha⁴, Martinha Henrique⁵

¹Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident of Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant of Dermatology and Venereology

³Assistente Hospitalar de Hematologia Clínica/Consultant of Hematology

⁴Chefe de Serviço, Diretora do Serviço de Anatomia Patológica/Consultant Chief, Head of Department of Pathology

⁵Chefe de Serviço, Diretora do Serviço de Dermatologia/Consultant Chief, Head of Department of Dermatology
Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

RESUMO – O mieloma múltiplo é uma doença clonal caracterizada pela proliferação de plasmócitos. A apresentação clínica é variável. Manifesta-se, mais frequentemente, sob forma de infeções recorrentes, anemia, insuficiência renal ou dor óssea resultante das lesões osteolíticas. As manifestações cutâneas no mieloma múltiplo são raras e, na maioria dos casos, inespecíficas. Os autores descrevem dois doentes com lesões cutâneas distintas – depósitos nodulares de substância amiloide no canal auditivo externo e xantoma plano difuso - que possibilitaram o diagnóstico desta neoplasia hematológica.

PALAVRAS-CHAVE – Amiloidose; Mieloma Múltiplo; Pele; Xantomatose.

Cutaneous Lesions as the First Manifestation of Multiple Myeloma: Two Case Reports

ABSTRACT – Multiple myeloma is a proliferative clonal disorder of plasma cells. The clinical presentation is highly variable, with recurrent infections, anemia, renal insufficiency or bone pain from osteolytic lesions as the main initial manifestations. Skin manifestations are unusual and mostly unspecific. We describe two patients with cutaneous lesions as the first sign of this hematologic malignancy: nodular deposits of amyloid in the external ear duct and diffuse plane xanthoma.

KEYWORDS – Amyloidosis; Multiple Myeloma; Skin; Xanthomatosis.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação monoclonal de células plasmáticas na medula óssea ou, mais raramente, extramedular. Representa, aproximadamente, 10% das neoplasias hematológicas.¹ As manifestações cutâneas podem surgir na sequência de envolvimento cutâneo direto por infiltração por plasmócitos clonais ou pela imunoglobulina patológica que estas células produzem. Além disso, estão descritas várias condições que surgem em associação com o MM,

como a síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, xantoma plano difuso (XPD) e a síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e lesões cutâneas). Por fim, as lesões cutâneas no MM podem surgir por toxicidade secundária a agentes terapêuticos usados no tratamento da doença.²⁻⁵

Descrevemos dois casos clínicos com o diagnóstico de MM de cadeias leves κ : o primeiro apresentando-se como depósitos de substância amilóide nos canais auditivos externos, e o segundo sob forma de XPD.

Apresentações: Apresentado no XVI Congresso Nacional de SPDV, 2016 tendo recebido o Prémio de Melhor caso clínico.

Presentations: Presented as a clinical case at the 16th National Congress of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology, 2016 and was awarded a Prize as the best clinical case in the congress.

Correspondência: Katarína Kieselová
Department of Dermatology - Centro Hospitalar de Leiria – CHL
Rua das Olhalvas - 2410-197, Leiria, Portugal
Tel.: +351925453121
E-mail: katarinakieselova@gmail.com
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.75.4.753>

Recebido/Received
10 Junho/June 2017
Aceite/Accepted
05 Agosto/August 2017

Caso Clínico

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Doente, 51 anos, do sexo masculino, sem antecedentes de relevo, observado na consulta de Dermatologia de urgência por lesões cutâneas no canal auditivo externo (CAE), de crescimento rápido nos 3 meses prévios, condicionando hipoacusia. Adicionalmente, o doente apresentava perda ponderal e cansaço nos últimos meses. O exame objetivo revelou a presença bilateral de múltiplos nódulos eritematosos, de consistência firme, a ocluir o CAE (Fig. 1). A tomografia computadorizada dos ouvidos mostrou pequenas formações exofíticas na parte distal dos canais auditivos externos, sem atingimento do ouvido médio ou interno. A biópsia de um dos nódulos revelou a presença de material amorfo na derme que corou vermelho-alaranjado pelo vermelho do Congo (Fig. 2) e em birrefringência corado de verde-maçã. Foi realizado estudo histoquímico que foi positivo para cadeias leves kappa, mas negativo para o CD138, excluindo-se, assim, a presença de plasmócitos. A investigação analítica subsequente mostrou anemia normocítica normocrômica com hemoglobina 8,8 g/dL (13,0-17,7g/dL, disfunção renal com ureia 13,2 mmol/L (2,8-7,2 mmol/L) e creatinina de 3,45 mg/dL (0,67-1,18 mg/dL), β 2 microglobulina 27,1 mg/L (< 2 mg/mL) e velocidade de sedimentação de 102 mm/h. A imunoeletroforese das proteínas séricas e a



Figura 1 - Nódulos eritematosos de consistência firme, ocluindo os canais auditivos em ambos os ouvidos.

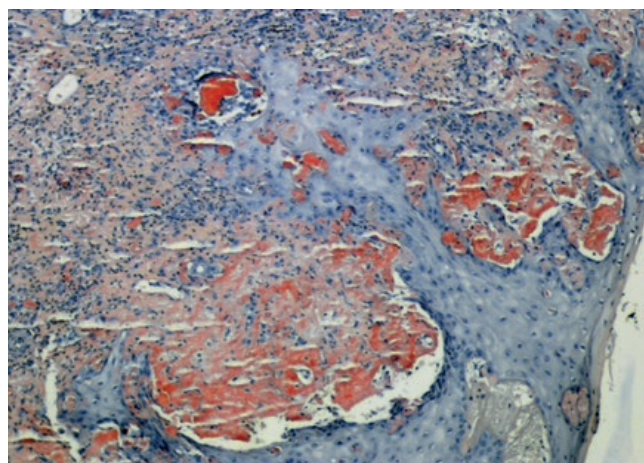


Figura 2 - Exame histológico com imagem de depósitos congófilos da substância amiloide na derme (vermelho do Congo, x100).

imunofixação urinária identificou uma banda monoclonal de cadeias leves kappa, sendo os valores de imunoglobulinas séricas inferiores ao normal. A tomografia computadorizada (TC) torácica revelou múltiplas lesões osteolíticas na grelha costal. Pela hipótese de amiloidose em contexto de discrasia de plasmócitos, o doente foi encaminhado para a consulta de Hematologia. A biópsia da medula óssea revelou presença de 51% de plasmócitos clonais. Com base nas alterações analíticas e radiológicas foi estabelecido o diagnóstico definitivo de MM de cadeias leves kappa – estadio ISS 3.

Caso 2

Doente do sexo feminino, 68 anos de idade, com antecedentes pessoais de síndrome depressiva e patologia brônquica alérgica. Foi referenciada à consulta de Dermatologia por coloração amarelada assintomática da pele da face, membros superiores e do tronco, com evolução progressiva nos últimos 16 meses. A doente negava sintomas constitucionais, viagens recentes, toma de medicamentos novos ou produtos de naturopatia. Ao exame objetivo, apresentava extensas placas amareladas da parte superior do tronco e na face, mais acentuada nas pálpebras superiores, flexuras e sulcos inframamários (Fig.s 3a e 3b). A observação das escleróticas não mostrou qualquer alteração. Foi realizada biópsia incisional da placa inframamária e o exame histológico mostrou, em toda a extensão da derme, acumulação de células espumosas sem atipias nucleares com localização perivascular e perianexial, sem infiltrado inflamatório (Fig. 4), confirmando a hipótese diagnóstica de XPD. O estudo analítico complementar mostrou um hemograma normal, assim como função renal e enzimas hepáticas normais, com elevação discreta de triglicéridos (204 mg/dL) e de colesterol total (216 mg/dL). No entanto, foram detetados valores séricos elevados de IgG - 2132 mg/dL (700-1600 mg/dL) e das cadeias leves kappa - 3860 mg/dL (629-1350 mg/dL), assim como



Figura 3 - Placas amareladas na região periorbitária (A), cervical e parte superior do tronco, incluindo os sulcos inframamários (B).

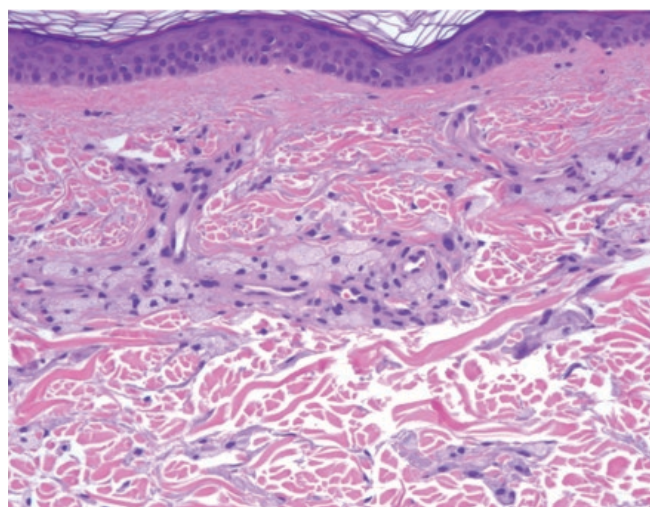


Figura 4 - Biopsia cutânea das placas amarelas revela acumulação das células espumosas em toda a extensão da derme (H&E, x100).

uma banda monoclonal de cadeias leves *kappa* na imunofixação urinária. Esta gamapatia monoclonal detetada em contexto de XPD foi subsequentemente investigada na consulta de Hematologia. A aspiração da medula óssea verificou presença de 16% de plasmócitos monoclonais com cadeias leves *kappa* intracitoplasmáticas. De acordo com o estudo complementar, foi estabelecido o diagnóstico de MM IgG *kappa*, com alterações citogenéticas de mau prognóstico detectadas por método FISH (del 17p e ganhos em 1q).

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas no MM incluem tipicamente dor óssea causada por expansão tumoral e atividade osteolítica, astenia e cansaço por anemia, infeções recorrentes, nomeadamente do foro respiratório e urinário, insuficiência renal, hipercalcémia e depósitos de substância amiloide, entre os outros.⁶

As manifestações cutâneas de MM são diversas, podendo dividir-se em quatro grupos de acordo com a sua causa: 1) infiltração cutânea por plasmócitos clonais como o plasmocitoma extramedular ou extensão direta das lesões ósseas do mieloma; 2) produção pelas células neoplásicas de proteínas anormais como amiloide e crioglobulinas; 3) doenças associadas a MM e gamopatias monoclonais. Está descrita uma associação forte nos casos de XPD, xantogranuloma, escleromixedema e escleredema, síndrome de Schnitzler e síndrome de POEMS, enquanto outras condições, como a síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso e vasculite leucocitoclástica apresentam associação menos específica com o MM; 4) efeitos adversos do tratamento do MM, como toxidermias ou doença de enxerto contra o hospedeiro, como complicação de transplante da medula óssea.^{3-5,7-9}

A amiloidose engloba um conjunto de doenças causadas pela deposição de fibrilhas proteicas insolúveis nos tecidos e órgãos. Cerca de 5 a 7% dos doentes com MM apresenta disfunção orgânica resultante de infiltração dos tecidos por amiloide. São afetados mais frequentemente os rins, o sistema cardiovascular e o sistema nervoso periférico e autónomo, enquanto que o envolvimento cutâneo

Caso Clínico

surge em aproximadamente um quarto dos casos.^{2,10} As lesões cutâneas podem apresentar-se sob forma de pápulas e placas translúcidas, fragilidade cutânea com formação de bolhas, lesões purpúricas e equimoses nas áreas de maior fricção, devido a angiopatia amilóide.¹¹ A obliteração do CAE por depósitos de substância amiloide é uma condição muito rara e está descrita com mais frequência na amiloidose localizada. Até ao momento, estão descritos na literatura apenas três casos semelhantes, com deposição bilateral de amiloide em associação com mieloma múltiplo.¹²⁻¹⁴ Em todos eles a deposição de amiloide condicionava espessamento cutâneo das paredes do CAE, sendo única a forma de apresentação aqui descrita, com nódulos exofíticos. Perante um doente com quadro cutâneo sugestivo de amiloidose, é essencial realizar a biópsia das lesões cutâneas para confirmação histológica de depósitos de substância amiloide, e estudo imunohistoquímico para avaliação do tipo de fibrilhas de amiloide envolvido. Alternativamente, a confirmação histológica pode ser realizada através de biópsia do tecido adiposo da parede abdominal.

A eletroforese das proteínas séricas permite a deteção de paraproteína apenas em metade dos doentes com amiloidose sistémica, sendo a imunofixação sérica e urinária o exame de escolha, com sensibilidade de 80%. Os doentes com confirmação de amiloidose devem ser submetidos a avaliação diagnóstica complementar sobre o grau do envolvimento sistémico, nomeadamente, sobre o atingimento renal, cardíaco, pulmonar e dos nervos periféricos.¹⁵ Por fim, é imprescindível realizar o estudo complementar dirigido para a avaliação de discrasia hematológica subjacente, como ilustrado no caso apresentado, na sua associação com mieloma múltiplo.

O XPD é uma variante de xantomias cutâneas que surge em doentes sem dislipidémia. As lesões são geralmente assintomáticas e afetam, inicialmente, a face, região periorbitária e progridem gradualmente para a parte superior do tronco. Sugere-se que a etiopatogenia destas lesões envolve a interação das proteínas anormais com lipoproteínas séricas, resultando na formação de imunocomplexos e acumulação destes nos macrófagos.^{11,16} O reconhecimento desta entidade tem importância clínica pela sua associação com várias doenças hematológicas, mais frequentemente, gamapatia monoclonal de significado indeterminado, síndrome mielodisplásico e mieloma múltiplo.¹⁷ Tal como demonstrado no caso 2, o aparecimento do XPD pode preceder o diagnóstico de MM.

CONCLUSÃO

Apesar dos casos apresentados constituírem apresentações clínicas distintas de MM, o papel da Dermatologia em ambos foi essencial no reconhecimento e diagnóstico da doença hematológica de base.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Consentimento dos Doentes: Obtidos.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Patients consent: Obtained.

REFERÊNCIAS

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016; 91:719-34.
2. Bayer-Garner IB, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48:497-507.
3. Kois JM, Sexton FM, Lookingbill DP. Cutaneous manifestations of multiple myeloma. *Arch Dermatol.* 1991; 127:69-74.
4. Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Kreuter A. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. *Eur J Med Res.* 2005; 10:93-104.
5. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 507-35.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78:21-33.
7. Pereira N, Brinca A, Tellechea O, Gonçalves M. Plasmocitoma cutâneo metastático em doente com mieloma múltiplo. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2012; 70:387-90.
8. Rosmaninho A, Fernandes I, Guimas A, Amorim I, Selores M. Diffuse plane xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *An Bras Dermatol.* 2011; 86:50-2.
9. Goulão J, Monteiro M, Lohmann C, Delerue F, Barata J, Furtado C, Bártolo E, Menezes Brandão F. Escleredema associado a mieloma múltiplo. *Trab Soc Port Dermatol Venereol.* 2007; 65:395-8.

10. Lestre S, Gonçalves A, João A, Ferreira A, Apetato M. Manifestação de amiloidose sistémica primária. *Acta Med Port.* 2009; 22:307-12.
11. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31:45-52.
12. Hosoi T, Dhaliwal G, Tokuda Y. Amyloidosis in bilateral external auditory canals. *BMJ Case Rep.* 2014; pii: bcr2013200753.
13. Alvarez-Ruiz SB, Perez-Gala S, Aragues M, Fraga J, García-Díez A. et al. Unusual clinical presentation of amyloidosis: bilateral stenosis of the external auditory canal, hoarseness and a rapid course of cutaneous lesions. *Int J Dermatol.* 2007; 46:503-4.
14. Klemens JJ, Recant W, Baron JM, Saadia-Redleaf MI. Amyloidosis of the external auditory canal. *Ear Nose Throat J.* 2010; 89:219-20.
15. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al. BCSH Committee. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2015;168:207-18.
16. Szalat R, Arnulf B, Karlin L, Rybojad M, Asli B, Malphettes M, et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood.* 2011; 118:3777-84.
17. Cohen YK, Elpern DJ. Diffuse normolipemic plane xanthoma associated with monoclonal gammopathy. *Dermatol Pract Concept.* 2015; 5:65-7.