

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE GRADUADOS**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**TEMA:**

**“AMILOIDOSIS CUTÁNEA PRIMARIA LOCALIZADA:  
CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS EN LOS PACIENTES  
DEL ÁREA DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL “LUIS  
VERNAZA” DURANTE EL PERIODO 2005-2010”.**

**AUTORA: DRA. MARÍA EUGENIA SEMINARIO VINTIMILLA**

**DIRECTOR: DR. ENRIQUE LOAYZA SÁNCHEZ**

**Guayaquil – Ecuador**

**2011**

### **DEDICATORIA:**

A mi querida madre Marianita y mi esposo Juan Carlos, sin quienes nada de esto sería posible ni tendría sentido.

### **AGRADECIMIENTO:**

A todo el departamento de Dermatopatología: a mis maestros y Luchita por su paciencia, tiempo y constancia en el proceso de elaboración de la misma.

A mis familiares y amigos que con mucho cariño fueron mi soporte y compañía.

A la Dra. Andrea Lubcov por su colaboración y amistad.

<b>ÍNDICE DE CONTENIDOS</b>	<b>Páginas</b>
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	4
2.1. Delimitación del problema .....	4
2.2. Construcción teórica del problema .....	4
3. OBJETIVOS .....	6
3.1. Objetivo general .....	6
3.2. Objetivos específicos.....	6
4. MARCO TEÓRICO.....	7
4.1. Capítulo 1: Amiloide .....	7
4.2. Capítulo 2: Amiloidosis.....	10
4.2.1. Clasificación.....	11
4.3. Capítulo 3: Amiloidosis cutánea primaria localizada (ACPL).....	14
4.3.1. Introducción .....	14
4.3.2. Perspectiva histórica .....	16
4.3.3. Sinonimia.....	17
4.3.4. Epidemiología.....	17
4.3.5. Etiopatogenia.....	18
4.3.5.1. Factores ambientales.....	26
4.3.5.2. Factores infecciosos.....	27
4.3.5.3. Factores genéticos.....	27

4.3.5.4.	Factores inmunológicos.....	30
4.3.5.5.	Otros.....	30
4.3.6.	Clasificación.....	31
4.3.7.	Manifestaciones clínicas.....	35
4.3.7.1.	Amiloidosis macular.....	35
4.3.7.2.	Amiloidosis liquenoide.....	37
4.3.7.3.	Amiloidosis bifásica.....	39
4.3.8.	Asociaciones.....	39
4.3.9.	Características histopatológicas .....	41
4.3.9.1.	Dermatitis de interfase.....	41
4.3.10.	Diagnóstico diferencial.....	48
5.	HIPÓTESIS .....	49
5.1.	Enunciado .....	49
5.2.	Subhipótesis.....	49
6.	MÉTODO.....	50
6.1.	Justificación de la elección del método .....	50
6.2.	Diseño de la investigación .....	51
6.2.1.	Muestra/Selección de los participantes.....	53
6.2.2.	Técnicas de recogida de datos .....	54
6.2.3.	Técnicas y modelos de análisis de datos .....	54
7.	PRESENTACIÓN DE LOS DATOS Y RESULTADOS .....	55

8. ANÁLISIS DE LOS DATOS Y RESULTADOS .....	68
9. CONCLUSIONES .....	73
10. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN .....	75
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS.....	77

## **ÍNDICE DE TABLAS**

TABLA 4-3-6: Clasificación amiloidosis cutánea primitiva <sub>2</sub> .....	32
Tabla: 4-3-6 <sup>a</sup> : Clasificación amiloidosis cutánea primitiva. Clínica e histopatología. Su incidencia en Ecuador <sub>29, 51</sub> .....	33
Tabla 4-3-9-1: Amiloidosis queratinocítica pigmentada vs. Dermatitis cenicienta y pigmentación idiopática maculosa eruptiva <sub>30</sub> .....	45
Tabla 6-2: Operacionalización de variables.....	51
Tabla 7-1: Variables clínicas de ACPL.....	55
Tabla 7-2: Variables histopatológicas epidérmicas de la ACPL.....	58
Tabla 7-3: Variables histopatológicas dérmicas de la ACPL.....	59
Tabla 7-4: Cantidad de amiloide de la ACPL.....	62
Tabla 7-5: Relación entre variables histopatológicas de interfase y cantidad de amiloide .....	63

Tabla 7-6: Relación entre variables histopatológicas de interfase y tipo de amiloidosis.....	64
Tabla 7-7: Relación entre cantidad de amiloide y tipo de amiloide.....	65
Tabla 7-8: Relación entre variables histopatológicas de interfase y prurito...	66
Tabla 7-9: Comportamiento de la ACPL con respecto al tiempo de la enfermedad .....	67

### **ÍNDICE DE GRÁFICOS**

Gráfico 7-1: Variables clínicas de la ACPL.....	57
Gráfico 7-2: Varias variables histopatológicas ACPL.....	60
Gráfico 7-3: Variables histopatológicas inflamatorias.....	61

### **ÍNDICE DE ANEXOS**

Anexo 1: Formulario de recolección de información.....	87
--	----

## **ABREVIATURAS**

ACPL: Amiloidosis cutánea primaria localizada.

H-E: Hematoxilina-Eosina

CV: Cristal violeta

PAS: Ácido periódico de Schiff

AM: Amiloidosis macular

LA: Liquen amiloideo

ACPLF: Amiloidosis cutánea primaria localizada familiar

OSM: Oncostatin M

## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue describir las características histopatológicas tempranas de la ACPL y confirmar su carácter inflamatorio, en los pacientes del área de dermatología del “Hospital Luis Vernaza”, durante el período 2005-2010. **Métodos:** Los métodos incluyeron una evaluación retrospectiva de los registros clínicos y los cortes de parafina de las biopsias de la piel de todos los pacientes, diagnosticados clínicamente como la amiloidosis cutánea y confirmados histológicamente. **Resultados:** De los 7200 pacientes de consulta externa de dermatología, durante un período de 5 años, 195 constituían a pacientes con ACPL, sin embargo, fueron 181 el total de pacientes estudiados, ya que 14 se eliminaron porque no cumplían con los criterios de inclusión. De los 181 pacientes 126 casos de amiloidosis liquenoide fueron diagnosticados, lo que constituye el 70% de los pacientes y 55 casos de amiloidosis macular fueron diagnosticados lo que constituye el 30% de los pacientes. Ciento treinta y cinco eran mujeres y cuarenta y seis varones. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 21 y 80 años, de los cuales 82% están en el rango de edad 21-60 años (Tabla 7-1). Hubo una diferencia significativa entre la cantidad de amiloide y el ensanchamiento de papila ( $P = 0,000$ ). Las variables histopatológicas epidérmicas encontradas fueron las siguientes en orden de frecuencia: ortoqueratosis laminillar 92%, elongación de las crestas interpapilares en un 85%, ensanchamiento de papila en un 83%,

linfocitos en la unión dermo-epidérmica en un 81%, queratinocitos apoptóticos epidérmicos en un 75%, alteración vacuolar de la interfase en un 72%, hiperqueratosis compacta en un 71%, acantosis en un 69%, hipergranulosis 61%, paraqueratosis en un 26%; las variables histopatológicas dérmicas encontradas en orden de frecuencia fueron: incontinencia melánica en un 99%, linfocitos perivasculares 96%, transelección epidérmica de pigmento en un 81%, disqueratinocitos 72%, espacios de clivaje dermo-epidérmico 22%, linfocitos intersticiales 15%. No se encontró evidencia estadísticamente representativa entre estas variables y el tipo de amiloidosis, sin embargo con respecto al prurito existió evidencia estadísticamente representativa entre la alteración vacuolar y el prurito con una ( $P = 0.030$ ) y entre la presencia de queratinocitos necróticos en el estrato corneo (disqueratinocitos) con la presencia de prurito con una ( $P = 0.081$ ).

**Conclusiones:** El amiloide de la ACPL podría derivar de los queratinocitos apoptóticos y dicha patología debería ser considerada como inflamatoria.

**Palabras clave:** amiloidosis cutánea primaria localizada, amiloidosis macular, amiloidosis liquenoide, variables histopatológicas, prurito.

## ABSTRACT

**Background:** The objective of this study was to describe the histopathologic features of the PLCA early and confirm their inflammatory nature, in patients in the dermatology area “Hospital Luis Vernaza “during the period 2005-2010.

**Methods:** The methods included a retrospective evaluation of clinical records and paraffin sections of skin biopsies of all patients diagnosed clinically as cutaneous amyloidosis and confirmed histologically. **Results:** Of the 7200 patients in outpatient dermatology for a period of 5 years, 195 were patients with PLCA, however, were 181 total patients studied, 14 were eliminated because they did not meet the criteria for inclusion. Of the 181 patients 126 cases of lichenoid amyloidosis were diagnosed, representing 70% of patients and 55 cases of macular amyloidosis were diagnosed which constitutes 30% of patients. One hundred thirty-five were women and forty-six men. The patients were aged between 21 and 80 years, of which 82% are in the age range 21-60 years (Table 10-1). There was a significant difference between the amount of amyloid and the widening of papilla ( $P = 0.000$ ). The epidermal histopathological variables were found the following in order of frequency: orthokeratosis flakes 92%, elongation of rate 85%, widening the papilla in 83%, lymphocytes at the dermo-epidermal junction in 81% apoptotic keratinocytes epidermis by 75%, vacuolar alteration of the interface in 72%, compact hyperkeratosis 71%, 69% acanthosis, hypergranulosis 61%, parakeratosis in 26% dermal histopathological

variables found in order of frequency were: Melanin incontinence by 99%, 96% perivascular lymphocytes, epidermal pigment transeliminación by 81%, 72% disqueratinocitos spaces of dermo-epidermal cleavage 22%, 15% interstitial lymphocytes. No statistically significant evidence was found between these variables and the type of amyloidosis, however with regard to pruritus was no evidence statistically significant between the vacuolar alteration and pruritus with a (P = 0.030) and between the presence of necrotic keratinocytes in the stratum corneum (disqueratinocitos) with the presence of pruritus with (P = 0.081).

**Conclusions:** Amyloid of the ACPL could result from the apoptotic keratinocytes, and this disease should be considered inflammatory

**Keywords:** Primary localized cutaneous amyloidosis, macular amyloidosis, lichenoid amyloidosis, histopathological variables, and pruritus.

## 1. INTRODUCCIÓN

El litoral ecuatoriano por encontrarse en la zona ecuatorial, al igual que el resto del país, y estar a nivel del mar, presenta un clima tropical con temperaturas medias entre los 20 °C y 27 ° y en ascenso, con dos estaciones climáticas, una entre diciembre y abril —caracterizada por la presencia de lluvias copiosas y aumento de la temperatura media— y el resto del año con muy escasas precipitaciones pluviales y un clima más fresco. La amiloidosis Cutánea Primaria Localizada (ACPL) es una enfermedad bastante común en el litoral del Ecuador. En estudios realizados anteriormente en nuestro hospital la ACPL representaba el 3.6% de los enfermos de consulta externa del Departamento de Dermatología del Hospital “Luis Vernaza” de la ciudad de Guayaquil <sup>51</sup>.

Se considera una enfermedad multifactorial, donde la alteración nutricional, ambiental, genética e inmunológica juega un rol importante en su desarrollo. El Hospital “Luis Vernaza” es una institución de gran importancia en el sistema de atención nacional de salud debido al alto índice de consultas que se reportan anualmente. Uno de los servicios que contribuye con la mayor cantidad de consultas es el de Dermatología que en el 2007 reportó 5619 consultas, 4214 de estas consultas por primera vez <sup>31</sup>.

Se trata de conocer el comportamiento clínico e histopatológico de los pacientes diagnosticados de ACPL que acudieron a consulta externa del

Hospital “Luis Vernaza”, durante el periodo 2005-2010. Mediante un estudio de tipo retrospectivo, utilizando técnicas cuantitativas y cualitativas que permiten el estudio de variables. El universo y muestra están constituidos por todos los pacientes que acudieron a consulta externa en este periodo. Dentro de la ACPL están las formas Maculosa, Liquenoide y la Bifásica <sup>41</sup>.

Las variables histológicas de la ACPL que denotan un patrón inflamatorio, motivo de nuestro estudio son hiperqueratosis, degeneración de queratinocitos, células necróticas superficiales y destrucción de la capa basal. El depósito de amiloide en la dermis papilar con eliminación transepidermica, melanófagos dérmicos e inflamación perivascular pueden estar presentes.<sup>16, 23,39</sup>. Con la evidencia de estas características a través de la microscopía óptica se podrá realizar un diagnóstico precoz e incluir a la ACPL dentro del grupo de dermatosis de interfase, donde la inflamación jugaría un rol importante en el desarrollo de estos desórdenes. El material amiloide en la ACPL deriva del daño epidérmico, donde los queratinocitos juegan un rol importante, por lo que se valorará la dimensión del mismo, cuan evidente y detectable es mediante la lectura de las biopsias con la tinción de Hematoxilina-Eosina (H-E), siendo este el indicador básico para diagnosticar ACPL. Es necesario conocer la frecuencia y características de esta patología, con miras a establecer un conocimiento base sobre el que se fundamente el desarrollo de planes y programas de

detección temprana realmente efectivos, eficaces y las consideraciones tempranas como enfermedad inflamatoria y no como de depósito.

Por este motivo a continuación se presenta la propuesta para la realización de un estudio observacional descriptivo, para el conocimiento de su fisiopatogenia, la frecuencia, sus características histopatológicas; cuyos datos servirán para solucionar el problema de desconocimiento del comportamiento etiopatogénico y los principales factores causales de la enfermedad en el medio.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **2.1 Delimitación del Problema**

Mediante un proceso de observaciones, inquietudes y reflexiones sobre la realidad de esta patología en el medio hospitalario de nuestro entorno, que se han ido profundizando al realizar lecturas, investigaciones y consultas en la bibliografía universal, el tema seleccionado quedaría delimitado de la siguiente forma: Amiloidosis Cutánea Primaria Localizada (ACPL) es una enfermedad inflamatoria cuyo depósito de amiloide es de origen epidérmico, donde los cambios histopatológicos tempranos visualizados con la tinción de Hematoxilina y Eosina (HE) permitirán un diagnóstico temprano.

### **2.2 Construcción teórica del problema**

En la ciudad de Guayaquil, la incidencia de casos de ACPL es alta y frecuente, y su diagnóstico se lo hace a través de la clínica con su posterior estudio patológico utilizando las tinciones convencionales de Hematoxilina-Eosina (H-E). y tinciones especiales como Cristal Violeta (CV) para la detección del material amiloideo. Sin embargo, cambios tempranos nos permitirían llegar a un diagnóstico precoz y confiable, para poder quizá reevaluar la definición de la ACPL más que en una enfermedad de depósito en un proceso en la que la inflamación juega un rol importante en su etiopatogenia.

A pesar de la existencia de estos cambios tempranos que nos permiten identificar esta patología y de estudios que nos indiquen la causa y origen de la misma, no hay ningún documento publicado y distribuido en nuestro medio, que permita tratar y estudiar esta enfermedad como un proceso inflamatorio y no de depósito que es lo que sugerimos con este estudio.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo General**

- Determinar los cambios tempranos mediante el estudio histopatológico de la amiloidosis cutánea primaria localizada en la consulta externa de dermatología del “Hospital Luis Vernaza”.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Determinar el tipo de amiloidosis primaria localizada de mayor frecuencia en nuestro medio.
- Describir las características histopatológicas tempranas de la ACPL de origen epidérmico y dérmico lo cual nos permitirá actuar de una manera efectiva en relación a este problema.
- Determinar y confirmar su carácter inflamatorio a través de la visualización histopatológica de un patrón de interfase en cada biopsia.
- Informar a la sociedad sobre las causas y consecuencias de la amiloidosis cutánea primaria en los pacientes, lo que me permitirá tomar decisiones efectivas y oportunas, que vayan en beneficio de la sociedad.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1 Capítulo 1

#### Amiloide

Muy precozmente, ya en el siglo XVII, los patólogos describieron la existencia de un material "céreo" que era capaz de infiltrar el hígado, el bazo, los riñones y la piel. El amiloide consistía en un material amorfo que tenía cierta similitud con la celulosa en cuanto a la propiedad histoquímica de teñirse con yodo y ácido sulfúrico, similar a la del almidón. Hay varias tinciones que son útiles para demostrar la presencia de amiloide con microscopia óptica. <sup>4-6-22,57</sup>

El amiloide presenta positividad frente a Ácido periódico de Schiff (PAS), metacromasia al Cristal Violeta y fluorescencia de tioflavina T. Pero la principal característica del depósito de amiloide es la congofilia: bajo luz polarizada se tiñe con una birrefringencia verde-manzana con el rojo Congo, que está directamente relacionada con su configuración  $\beta$  plegada. <sup>4-6-22</sup> Los depósitos de amiloide se tiñen de color rosa con la tinción de Hematoxilina-Eosina. <sup>1</sup>

Aunque la exploración en el microscopio óptico permite realizar el diagnóstico en la mayoría de los casos, a veces, es necesario realizar una exploración ultraestructural, especialmente, cuando los depósitos son escasos. Todos los depósitos de amiloide tienen una estructura fibrilar común. Los

análisis bioquímicos han permitido diferenciar más de 15 proteínas del amiloide e identificar los precursores de las fibrillas que en la mayoría de los casos se derivan de proteínas plasmáticas circulantes. Todos los depósitos de amiloide, independientemente de su naturaleza química y del tipo clínico de amiloidosis, tienen un componente común: el componente P del amiloide que es una proteína formada por unidades de pentámeros apilados derivados de un precursor sérico o SAP, proteoglicanos y apolipoproteína E. <sup>6-7</sup> El amiloide puede revelarse por tinción inmunohistoquímica en cortes embebidos en parafina, usando anticuerpos contra el componente P humano (anti-SAP). <sup>6-8</sup>

En síntesis la sustancia amiloide está formada por dos elementos bien definidos: un componente fibrilar y una unidad pentagonal o componente P, ambos han sido identificados en todas las amiloidosis habiéndose demostrado que el componente P es común e idéntico en todas ellas, mientras que el componente fibrilar sería característico de cada tipo de amiloidosis. <sup>7-9</sup>

Las fibrillas están formadas por cadenas de polipéptidos, dispuestos perpendicularmente al eje longitudinal de las mismas en disposición de bota plegada, que al parecer es responsable de la insolubilidad de los depósitos, de su resistencia a la digestión proteolítica y de la birrefringencia inducida por el rojo Congo (debida a que las moléculas del colorante se disponen de forma regular con sus ejes largos paralelos a los ejes largos de las fibrillas).<sup>9</sup>

Se considera también que el amiloide es un complejo proteínico y mucopolisacárido, en el cual la fracción proteínica es rica en triptófano y el componente mucopolisacárido presenta un componente carboxilado y otro sulfatado.<sup>10</sup>

## 4.2 Capítulo 2

### Amiloidosis

El término amiloidosis incluye un grupo de entidades caracterizadas por el depósito en los tejidos de unas proteínas de estructura fibrilar insoluble denominado amiloide, en una cantidad suficiente como para poder deteriorar la función normal del tejido afectado.

La amiloidosis fue descrita por primera vez en 1838 por Mathías Schleiden, un botánico alemán, para referirse a un componente normal de las plantas<sup>57</sup>. Virchow en 1853 introdujo por primera vez el término de amiloidosis. La amiloidosis es ampliamente distribuida en todo el reino animal. Su cuadro clínico es consecuencia de la distribución y el reemplazo de órganos vitales por un depósito extracelular de una sustancia proteínica, fibrilar, conocida como amiloide, la cual ha sido reconocida por su apariencia eosinofílica a través del microscopio y mediante el uso de tinciones como Rojo Congo y otros tintes metacromáticos como Hematoxilina y Eosina (HE), Ácido periódico de Schiff (PAS), entre otros; en biopsias a través del estudio anatomopatológico. <sup>1, 32</sup> En general la amiloidosis corresponde a un grupo de enfermedades que presentan una variedad de manifestaciones asociadas muchas veces a enfermedades que involucran el sistema inmune. El problema para aislar el amiloide es que muchos estímulos pueden inducir su producción, por lo que llama la atención a

médicos que lo estudian desde su reconocimiento hace 125 años aproximadamente. <sup>26</sup>

Los estudios bioquímicos del amiloide dieron pistas importantes en su patogénesis, sin embargo los avances en el campo de la inmunología y la genética son la base para conocer más a fondo su naturaleza. <sup>26</sup>

#### **4.2.1 Clasificación**

Una de las primeras clasificaciones basada en los cuadro clínicos y de laboratorio con confirmación hitopatológica es detallada a continuación por Edwar Franklin por el año de 1976,<sup>26</sup> desde entonces han existido muchas variaciones a la misma, actualmente tiende a clasificarse en función del tipo de fibrilla acumulada y de su origen.<sup>1</sup>

Amiloidosis primaria

Amiloidosis primaria asociada a neoplasias de células plasmáticas y linfoideas

Amiloidosis Secundaria

Amiloidosis heredofamiliares

Amiloidosis asociada con la edad

Amiloidosis de órganos endocrinos <sup>26</sup>

La amiloidosis es interesante para un dermatólogo por tres razones:

1. La participación de la piel en las formas secundarias de la enfermedad (aunque poco frecuente), los depósitos de amiloide se produce frecuentemente en la forma primaria y en grupo de amiloidosis relacionada a mielomas.
2. Existen severos tipos de amiloidosis localizadas en las cuales solo se afecta la piel y virtualmente nunca se asocia con una enfermedad sistémica. Esta forma cutánea de amiloidosis que a menudo causa malestar al paciente son bastante benignas.
3. Debido a que la amiloidosis es una complicación tardía de un proceso dermatológico crónico como: hidradenitis supurativa, úlceras por estasis, psoriasis, lupus eritematoso, dermatomiositis, Carcinoma Basocelular, Epidermolisis bullosa y lepra lepromatosa, queratosis seborreicas, enfermedad de Bowen, cilindromas y pilomatrixomas. <sup>26</sup>

Posteriormente existieron muchas clasificaciones, pero nosotros vamos a partir de la clasificación dada por David Weedon que es la siguiente: <sup>42</sup>

- **Amiloidosis Sistémica**
  - Primaria y asociada a mielomas
  - Secundaria
  - Heredofamiliar
  - Amiloidosis elastosis
- **Amiloidosis Cutánea Localizada**

- **Liquenoide**
- **Macular**
- **Bifásica**
- Poiquilodermatósica
- Anosacra
- Cutánea familiar
- Secundaria localizada

De mayor preocupación para un dermatólogo son las formas cutáneas primarias localizadas benignas, las cuales no cursan con daño de órganos internos, las más frecuentes son las indicadas anteriormente en cursiva.

Este trabajo tiene por objeto estudiar las características histopatológicas de la amiloidosis cutánea primaria localizada

### **4.3 Capítulo 3**

#### **Amiloidosis Cutánea Primaria Localizada (ACPL)**

##### **4.3.1 Introducción**

Se denomina ACPL a los desórdenes estrictamente cutáneos, sin afectación a otros niveles <sup>39</sup> provocados por el depósito en la piel de sustancia amiloide que no tienen antecedentes o causas conocidas<sup>51</sup>. Predomina abrumadoramente en el sexo femenino y es propia de individuos adultos <sup>51</sup>. Su etiología es aun discutida, las manifestaciones clínicas son desencadenadas por diversos factores que podrían predisponer a la enfermedad; entre ellos están los factores genéticos y susceptibilidad racial (Medio Oriente, Asia, China, Centro y Sudamérica) <sup>39</sup>, factores ambientales, infecciosos e inmunológicos. A lo largo del tiempo se han implicado a varias células en relación con el origen del amiloide en la ACPL, tales como los fibroblastos, queratinocitos y células plasmáticas, así como la participación del colágeno, fibras elásticas y el componente P del amiloide. Los depósitos de amiloide están formados por diversos tipos de proteínas constituidas por elementos fibrilares y no fibrilares<sup>5</sup>, sin embargo actualmente se cree que el material amiloide de la ACPL deriva de queratinocitos epidérmicos. Las formas más comunes de ACPL son: amiloidosis macular (AM), el liquen amiloide (LA)<sub>3</sub> llamada también amiloidosis liquenoide y la amiloidosis bifásica <sup>39, 42</sup>, que se caracterizan por el depósito de material amiloide de origen epidérmico en las papilas dérmicas <sup>2, 38, 39</sup>. La

amiloidosis nodular es clasificada dentro de la ACPL<sub>3</sub> por un grupo de autores; sin embargo, la mayoría de Ellos la separan de ésta por el origen del depósito amiloideo que proviene de las células plasmáticas y no del daño del queratinocito <sup>3, 57</sup>. Existen otras formas poco frecuentes como la amiloidosis anosacra, la amiloidosis ampollosa (una variante del Liquen amiloide, caracterizada por una vesícula, ampolla y depósito de amiloide en la dermis papilar asociada con una ampolla intra o subepidérmica)<sup>4</sup>; la amiloidosis cutánea poiquilodérmica y la amiloidosis vitiligoide que corresponden a las formas atípicas de presentación de esta enfermedad. <sup>4, 56</sup> Existe un 10 % de ACPL familiar (ACPLF), por lo que se considera otra forma de amiloidosis cutánea.

Las dos formas principales de la amiloidosis cutánea localizada primaria son el liquen amiloide (LA) y la amiloidosis macular. <sup>57</sup>

En estudios de ACPLF se ha evidenciado la existencia de una mutación patológica del gen OMSR. El OSM (oncostatin M), es un potente activador de proliferación, apoptosis, diferenciación e inflamación de queratinocitos, actividad biológica común a la familia de la IL-6, que es la responsable del prurito y de la dermatitis severa en la amiloidosis primaria localizada familiar <sup>25, 46</sup>. Entre los factores ambientales la fricción de la piel con cepillo de nylon puede inducir la formación de amiloidosis macular, y su posterior evolución a liquenoide. <sup>5</sup>

### 4.3.2 Perspectiva Histórica

Koenigstein, Gutmann y Freudenthal fueron los primeros en hablar sobre la presencia de sustancia amiloide en la piel como lesiones papulosas. Éste último en 1930 describe al liquen amiloide. En 1936 Marchionini describe la forma poiquilodermiforme y en 1937 Sannycandro y Peryassú hacen aportes importantes al tema, y éste último describe la amiloidosis moniliforme. Pero no es hasta 1952 que Palitz y Peck establecen la dos formas clásicas de amiloidosis: liquenoide y macular. En 1958 Porto ya indica la forma generalizada de amiloidosis cutánea y posteriormente en 1959 Borda relata la amiloidosis vitiligoide. Para 1965 Hashimoto indica que el amiloide constituye una sustancia de estructura fibrilar<sup>27</sup>, la misma que es similar al amiloide encontrado en otros órganos. Brownstein y Helwing en 1970 denuncian la existencia además de las antes descritas de un tipo nuevo de amiloidosis caracterizado por la presencia de placas y nódulos a la que denominaron tumefacta. Y ya desde 1972 Brownstein y Hashimoto describen la asociación de las formas liquenoides y maculosas en un mismo paciente, lo que hoy conoceríamos como amiloidosis bifásica dato que ya había sido sugerido en 1933 por Sannycandro. <sup>29</sup>

### **4.3.3 Sinonimia**

Degeneración lardácea (Rokitanski 1842), amiloidosis localis cutis nodularis et disseminata (Gutmann 1928), Tesaurosismosis (Von Gierke 1931), amiloidosis (Mazzini y Puente 1939); proteinosis celular (Palitz 1940); Gammaldidosis (Observan 1961).<sup>2</sup> Denominada también desde hace ya muchos años como amiloidosis queratinocítica, amiloidosis localizada cutánea, amiloidosis cutánea genuina y amiloidosis cutánea primitiva. <sup>32</sup>

### **4.3.4 Epidemiología**

La ACPL es una dermatosis de extraordinaria frecuencia en las costas Ecuatorianas <sup>61</sup>, representó el 3,6% de los enfermos en la consulta externa del departamento de Dermatología del “Hospital Luis Vernaza” de la ciudad de Guayaquil, en estudio realizado por 1980. <sup>29, 51</sup> El origen queratinocítico fue mencionado por Wilson Jones y Martin Black al descubrir que cuando existen zonas epidérmicas lesionadas los queratinocitos alterados sufren degeneración amiloide. Posteriormente Hashimoto observó que los queratinocitos dañados por PUVA sufren degeneración filamentosa y formación de amiloide, el cual, en lugar de ser eliminado hacia arriba como queratina, cae en la dermis, constituyendo así pues un verdadero fenómeno de apoptosis. <sup>32</sup>

#### 4.3.5 Etiopatogenia

El origen de la ACPL es discutido ya que el estudio del amiloide en el liquen amiloideo a través de un microscopio normal con tinciones básicas no demostró ninguna diferencia entre el amiloide encontrado en las papilas dérmicas del liquen amiloideo y los depósitos de amiloide en otras formas de amiloidosis.<sup>29</sup> Estudios con microscopia electrónica mostraron al amiloide como filamentos similares al tropocolágeno entremezclados entre una sustancia fundamental amorfa, en la cual el amiloide formaba islas, constituyendo formas muy similares a los hilos de los haces de colágeno, esto hizo pensar que el amiloide del liquen amiloideo era un producto de secreción anormal de los fibroblastos en la lesión, de manera análoga al depósito de tropocolágeno normal producto de fibroblastos normales en la dermis.<sup>28</sup>

En consideración con la patogenia de la ACPL, desde hace mucho tiempo se consideraba imperativo conocer la naturaleza del material amiloideo y de las células que lo producían. La evidencia existente en ese momento de la naturaleza del amiloide no estaba clara, se pensaba que estaba asociada con la proteína AA y las cadenas L; o si por el contrario el amiloide representaba un tipo diferente de proteína. Además en ese tiempo ya se hablaba de que su carácter localizado estaba influenciado por múltiples estímulos a causa de una disregulación local del sistema inmune, generalmente en individuos predispuestos genéticamente.<sup>26</sup>

Estudios ultraestructurales no han demostrado claramente al precursor de los filamentos de amiloide en la epidermis. Algunos autores, encontraron masas filamentosas (cuerpos hialinos o coloides), los cuales eran similares a los cuerpos de Civatte encontrados en el liquen plano, pero con un amiloide claramente diferente. La relación entre los cuerpos de Civatte y las islas de amiloide fueron demostradas en un estudio en el que demostraron que la piel expuesta repetidamente a la irradiación con UVA produce amiloidogénesis; demostrando que ambos depósitos compartían características de ambas masas filamentosas y que estas masas a menudo estaban rodeadas por la lamina basal de la epidermis. <sup>11</sup>

La amiloidosis primaria cutánea localizada muestra algunas peculiaridades biológicas:

1. El depósito de amiloide se limita a la dermis papilar tanto en el liquen amiloideo como en la amiloidosis macular.
2. La formación de amiloide solo se observa íntimamente unida al entorno de los tumores epiteliales.
3. En experimentos clínicos de liquen amiloideo, amiloidosis macular y en la queratosis actínica, el amiloide no se acumula hasta que la herida haya re-epitelizado, y además no se encuentran células plasmáticas en la lesión.<sup>11</sup>

Observaciones histológicas, ultra estructurales y bioquímicas demostraron que los cuerpos hialinos observados en la epidermis proceden de la degeneración de los queratinocitos. <sup>6, 32, 35</sup> El proceso apoptótico origina la formación del depósito amiloide siendo estos cuerpos hialinos la consecuencia de una tolerancia inmune que inhibe la lisis y la eliminación, permitiendo la transformación en amiloide <sup>24</sup>. La expresión de queratina ha sido investigada inmunohistoquímicamente en tejidos con amiloidosis localizada fijados en formalina y congelados con un panel de anticuerpos antiqueratina. Los depósitos de amiloide de la amiloidosis macular y liquenoide reaccionan con algunos anticuerpos antiqueratina. <sup>6,32</sup>

*Parece ser entonces que la sustancia amiloide en las amiloidosis cutáneas primarias localizadas deriva de la necrosis de queratinocitos epidérmicos de las capas basales de la epidermis<sup>19</sup>, a través de la degeneración de los filamentos de queratina <sup>11</sup>, por apoptosis de los mismos. <sup>6, 12</sup>*

Es necesario realizar un examen clínico e histológico meticuloso y biopsias secuenciales pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico en casos clínicamente sugerentes. <sup>20</sup> Como se ha mencionado existe varios métodos que nos permiten demostrar que los queratinocitos son los responsables del depósito del amiloide en la amiloidosis cutánea primaria localizada; ya sea a

través de tinciones con microscopía óptica, microscopía electrónica, inmunohistoquímica, anticuerpos antiqueratina, etc.

El uso de rojo Congo para determinar amiloide en LA según algunos autores tiene una sensibilidad del 100% con respecto al uso simple de la H.E. que tiene una sensibilidad del 93.3% e indican como hallazgo concluyente de LA al depósito de amiloide perifolicular. <sup>4-14</sup>

Dicha tinción es esencial para distinguir el amiloide de los cuerpos coloides que caracterizan enfermedades cutáneas que clínicamente simulan una amiloidosis cutánea localizada. <sup>20</sup>

Existen dos tipos de tinciones de rojo Congo utilizadas comúnmente para la determinación de amiloide (Tinción de Highman y alcalina), de las cuales la primera tinción parece ser más estable, sencilla y sensible que la alcalina. <sup>22</sup>

Mediante estudios de inmunofluorescencia en biopsias de pacientes con ACPL se ha observado depósitos de inmunoglobulinas y complemento tales como IgM en mayor cantidad, IgG e IgA en menor y C3 respectivamente por lo que se piensa que la patogénesis del liquen amiloide y del liquen plano es comparable. <sup>13</sup>

Las tinciones especiales para las sustancias amiloides ofrecen resultados muy variables, pero los depósitos suelen ser evidentes con el rojo Congo y también pueden marcarse inmunohistoquímicamente con algunos anticuerpos

monoclonales antiqueratinas (EKH4). Es preciso resaltar que se precipita amiloide de queratinas (amiloide K), por lo que se tiñe fuertemente con anticuerpos antiqueratina policlonales que contienen una combinación de anticuerpos contra queratinas basales (K5, K14) y queratinas epidérmica superiores (K1, K10); y edemas recordemos que el componente P es siempre positivo.<sup>17</sup> El uso de preparados antigénicos, antisueros, tinciones inmunohistoquímicas con suero antiqueratina, microscopía de inmunoelectrones entre otros, son estudios que han demostrado el origen queratinocítico del amiloide y su presencia en la dermis papilar. <sup>34, 35,36</sup>

Las citoqueratinas son una familia de proteínas de los filamentos intermedios expresados en las células epiteliales así tenemos a la citoqueratina 5, 6 y 18, entre otras; siendo de éstas la CK5 la se encuentra en mayor proporción en los depósitos de amiloide de la ACPL. Las tinciones con anticuerpos antiqueratinas no solo ayuda a sugerir que el amiloide de la ACPL es de origen epidérmico sino que también puede ser usado para diferenciar el amiloide de la amiloidosis sistémica primaria y de la amiloidosis asociada a mieloma donde la tinción de citoqueratinas puede ser negativa debido a que el depósito de amiloide no deriva de filamentos mediante epiteliales. <sup>22</sup>

Sin embargo existen estudios que demuestran que técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales antiqueratinas son mejores

en la detección de amiloide cutáneo con respecto al uso de tinciones fluorescentes como el Rojo Congo. <sup>48</sup>

Se ha demostrado la presencia de ApoE en la ACPL mediante el uso de tres métodos: inmunohistoquímica, microscopía inmunoelectrónica e inmunobloting. La ApoE es una proteína polimórfica, con funciones biológicas relacionadas al metabolismo de los lípidos, a los cuales los transporta. La ApoE es un componente de las lipoproteínas tales como: proteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de intermedia densidad y quilomicrones. <sup>43,44</sup> Costa de tres alelos que codifican sus genes respectivos como son: E2, E3, E4. Mediante inmunohistoquímica Miyauchi, 1991, identificó la ApoE en la piel normal. La ApoE es observada intracelularmente y en la membrana basal de la unión dermo-epidérmica (UDE). In vitro (Gordon et al, 1989; Barra et al, 1994), demostraron que la ApoE es secretada por las células basales en cultivos de queratinocitos epidérmicos. Por otra parte en modelos animales la ApoE es secretada fisiológicamente por los queratinocitos epidérmicos, los cuales entran en la circulación general, (Fenjveset al, 1989,1994). Por lo tanto la ApoE secretada por los queratinocitos epidérmicos juegan un importante rol en parte en la formación de filamentos de amiloide en la dermis papilar. Otras proteínas de la matriz están asociadas al depósito del amiloide en la ACPL como algunos glucosaminoglucanos (GAG), los cuales también están sintetizados por queratinocitos epidérmicos y forman parte de la

membrana basal de la UDE (Snow et al, 1987). Todos estos datos llevan a la hipótesis de que la degeneración de ApoE, derivada de los queratinocitos apoptóticos o de la membrana basal, y que pueden presentarse en los depósitos de amiloide de la ACPL en conjunción con otras proteínas de la matriz celular como los GAG. Sin embargo se requieren estudios a futuro para que confirmen dicha hipótesis, además de conocer la variación de fenotipos de ApoE en la amiloidosis cutánea incluyendo a la ACPL, ya que algunos de estos fenotipos están relacionados con algunas enfermedades como la psoriasis, enfermedad de Alzheimer, hiperlipoproteinemias entre otros. <sup>43, 44</sup> Sin embargo en estudios posteriores concuerdan que sigue siendo difícil conocer la verdadera función de la ApoE en la epidermis, pero afirman que es secretada naturalmente por los queratinocitos. Además indican que el fenotipo E4 sintetizado por queratinocitos epidérmicos está fuertemente relacionado a la patogénesis de la amiloidosis cutánea, especialmente en la formación de fibrillas de amiloide. <sup>44</sup>

Recientes estudios moleculares demostraron una sustancia simil-lamina basal unida a las fibrillas de anclaje entre los depósitos de amiloide en el liquen amiloide y la amiloidosis macular ya que esta combinación es solo vista en la lamina basal epidérmica; excepto en condiciones anormales tales como la membrana hialina del cilindroma dérmico, éstos hallazgos proveen un soporte

adicional de que la apoptosis de queratinocitos es un importante mecanismo para la amiloidogénesis queratinocítica o K. <sup>35, 36</sup>

Se ha demostrado que bandas de disulfuro (S-S) son positivas en la ACPL, mientras que grupos sulfhidrúlicos (SH), están ausentes, reportando que el DACM(N-(7-dimethylamino-4-methyl-3-cumarinil)maleimide); en combinación con el grupo de proteínas SH, añadido a una fluorescencia, reaccionan con el amiloide, después de la reducción de las uniones S-S a los grupos SH, en las amiloidosis limitadas a la piel (liquenoide y macular), pero en las lesiones cutáneas de la amiloidosis sistémicas y amiloidosis nodular o tumefacta el DACM es negativo. Concluyendo que el uso de el DACM y anticuerpos antiqueratinas son métodos adicionales que nos permiten confirmar que por lo menos la mayor parte de amiloide en las amiloidosis limitadas a la piel derivan de queratinocitos epiteliales, excepto en la amiloidosis nodular en la cual otras fuentes de proteínas filamentosas y proponen además que a esta sustancia amiloidea derivada de los queratinocitos la llamen amiloide k (de queratina en ingles) que significa queratina o amiloide queratinoide. <sup>36,35</sup> También se ha considerado que el metabolismo de los filamentos intermedios de queratina (KIF), su interacción con el sistema inmune, la presencia de los anti KIF tendría una asociación importante en el rol de la patogénesis de las amiloidosis cutáneas primarias localizadas. <sup>37,54</sup>

Otros hallazgos sugieren que una malformación en la lámina densa, involucrada en la producción de amiloide a través de anticuerpos monoclonales contra la zona de la membrana basal supera la teoría de los cuerpos fibrilares en el desarrollo de la amiloidogénesis en la amiloidosis cutánea primaria localizada. <sup>40</sup>

Estudios de la vitronectina también demuestran que el amiloide es de origen epidérmico, ya que ésta puede unirse a estructuras intracelulares de los queratinocitos epidérmicos de ratones como humanos y mediante técnicas moleculares ser evidenciada. <sup>41</sup>

Su carácter multifactorial puede ser por daño epidérmico friccional, virus *Epstein Barr*, la exposición solar, predisposición genética <sup>15</sup>, entre otros que se describen a continuación:

#### **4.3.5.1 Factores Ambientales**

La geografía, clima, nutrición, herencia son factores importantes en la producción de la ACPL. La humedad, el sol, la nutrición hipoproteíca, el gran mestizaje, son los factores prevalentes en el sector de nuestras costas ecuatorianas. <sup>32</sup>

En un estudio realizado en el “Hospital Luis Vernaza” de la ciudad de Guayaquil de pacientes con ACPL indica que dentro de los factores nutricionales la dieta

de la población costeña a base de arroz y otros elementos donadores de almidón, podrían contribuir con el depósito de este material.

Los factores ambientales y geográficos serían también muy importantes, bastaría considerar que la mayoría de los enfermos son costeños, pero no es un dato concluyente. <sup>51</sup>

La luz solar, dentro de los factores ambientales, jugaría también un rol destacado en la producción de este desorden como ya se mencionara luego.<sup>51</sup>

#### **4.3.5.2 Factores Infecciosos**

No se ha demostrado una clara correlación entre la presencia de Virus de *Epstein Barr* (VEB), en pacientes con ACPL además de su rol con respecto a la edad del paciente, sexo, tipo clínico o la gravedad de las lesiones cutáneas. Se sugiere que el virus puede estar asociado con algunos casos de la ACPL, sin embargo su verdadero papel etiológico en dicha enfermedad sigue siendo desconocido. <sup>49, 50, 56</sup>

#### **4.3.5.3 Factores Genéticos**

En un estudio realizado en el Ecuador el factor genético fue muy importante ya que el 56% de los pacientes con ACPL tenían antecedentes familiares<sup>32</sup> Existe una heterogeneidad genética en la ACPL, inicialmente se sugirió que una posible susceptibilidad en el locus de un subgrupo de ACPL familiar (ACPLF) con alteración en cromosoma 1q23. <sup>33</sup> En estudios posteriores se evidenciaron que la mayoría de los casos de ACPLF, fueron esporádicos, pero ya en un

reporte realizado en Sudamérica y Taiwán reportaron a la ACPL familiar como una entidad propia. Se ha evidenciado la existencia de un locus que predispone a la ACPLF en un subgrupo de familias con amiloidosis cutánea.<sup>15</sup> La alteración del gen ha sido localizada en la región cromosómica 5.61 cM entre D5S1490 y D5S2076 en el cromosoma 5p13.1-q11.2. Por lo que la caracterización y aislamiento de este gen mediante mecanismos moleculares facilitaría el desarrollo de estrategias intervencionistas.<sup>15, 46</sup>

En varios estudios realizados en diferentes familias se ha demostrado alteración en el receptor de una proteína llamada OSM que estaría relacionada con la producción del prurito en la ACPL por lo que la detallamos a continuación:

Mim Id \*601743; Oncostatin M Receptor: Osmr; Oncostatin M-Specific

Receptor, Beta: Osmrb; Gene Map Locus: 5p13.1

El OSM (oncostatin M), es un potente activador de proliferación, apoptosis, diferenciación e inflamación de queratinocitos, actividad biológica común a la familia de la IL-6 que se expresa en varios tipos de células incluyendo los queratinocitos, nervios cutáneos y neuronas nociceptivas en el ganglio de la raíz dorsal, cuyos ligando son el oncostatin M y la IL13. Mutaciones a nivel del gen OSMR, el cual codifica el receptor b del oncostatin M, (OSMRb), que es un receptor de citoquinas de la familia de la IL6; es la responsable del prurito y de la dermatitis severa en la ACPL.<sup>25, 15, 16, 25, 46</sup>

Oncostatin M (OSM: 165095), como ya sabemos es un miembro de la IL-6. Los receptores funcionales de citoquinas de la familia IL-6 son complejos de múltiples subunidades que involucran a miembros de la superfamilia de receptores hematopoyetina. Muchas citocinas IL-6 utilizan gp130, como una subunidad del receptor común. OSM se une a la subunidad del receptor gp130 y en asociación con el receptor del factor inhibidor de la leucemia (LIFR: 151 443), induce una respuesta proliferativa de las células blanco<sup>46, 47,25</sup>.

La ACPL Familiar (105250) es un trastorno autosómico dominante, con heterogeneidad clínica y genética y con penetrancia clínica variable <sup>53</sup> asociada con prurito crónico de la piel y el depósito de material amiloideo filamentoso relacionado a los queratinocitos epidérmicos en la dermis. Mediante el análisis de genes en la región 5p13.1-q11.2, se han identificado mutaciones sin sentido en el gen OSMR. OSMR-beta es un componente de la oncostatina-M (OSM; 165095) receptor de tipo II y la interleucina-31 receptores (IL31RA; 609510). Los queratinocitos de la ACPL Familiar muestran una reducción en la activación de JAK / STAT, MAPK, y las vías p13K/Akt después de la estimulación de OSM o la estimulación de citocinas IL31. Las mutaciones ocurren en dominios extracelulares de la fibronectina tipo III (FnIII) regiones críticas para la función receptor y la señalización de transducción. <sup>46, 53</sup>

La Oncostatina M (OSM; 165.095) y la IL31 (609,509) están implicadas en la proliferación celular de queratinocitos, diferenciación, apoptosis y la inflamación.

Por lo que una serie de mutaciones de la línea germinal humana en este complejo de receptores de citoquinas sugiere y proporciona una nueva comprensión de los mecanismos de prurito y apoptosis en la piel humana. <sup>46, 47, 49,16.53</sup>

#### **4.3.5.4 Factores Inmunológicos**

La disregulación del sistema inmune por alteración en la función de las células T, la resistencia del amiloide a la fagocitosis y la proteólisis que obstaculiza la óptima remisión del material amiloide del huésped sugieren que el sistema inmune tiene un rol importante en su etiopatogenia. <sup>52</sup> La exposición continua de una carga antigénica como son las infecciones crónicas, agentes inmunosupresores como neoplasias son gatillantes de esta desregulación inmunológica. Por lo que se sugiere que el amiloide puede desaparecer si desaparece el estímulo, aunque ha sido reportado la persistencia del mismo luego de la remisión del agente estimulador.<sup>26</sup>

#### **4.3.5.5 Otros**

La amiloidosis localizada puede ser consecuencia de cualquier dermatosis prurítica: fotoalérgia, eccema, dermatografismo, liquen plano o sarna, además también la pigmentación por fricción a veces puede contener depósitos de amiloide. Pacientes tratados con PUVA contienen depósitos de amiloide debido a la alteración de la epidermis por la radiación UVA. <sup>6,33</sup>

Tanto la amiloidosis macular como el liquen amiloideo son manifestaciones clínicas distintas de una misma enfermedad, en diferente estadio<sup>14</sup>, catalogando al prurito como factor desencadenante del liquen amiloideo a partir de una forma maculosa<sup>15, 62</sup> Sin embargo existe un estudio que indica que el prurito no es el responsable de dicha transformación, puesto que puede existir amiloidosis liquenoide sin previa amiloidosis macular e incluso sin prurito. <sup>14, 55</sup>

#### **4.3.6 Clasificación**

La amiloidosis cutánea puede ser dividida en dos grandes formas amiloidosis cutánea aislada de tipo Gutman y amiloidosis sistematizada tipo Lubarsh-Pick La primera corresponde al liquen amiloideo, que se presenta bajo diversos aspectos clínicos, siendo los más comunes la pápulo-nodular y la moniliforme y la segunda pertenece al grupo de las amiloidosis con afectación sistémica.<sup>18</sup> Además de estos dos tipos se han descrito otros menos frecuentes y formas atípicas; entre estas últimas se conocen las siguientes: en forma de pápulas transparentes, simulando vesículas y semejantes a pseudo milium coloide; ampollas descritas por Marchionini; placas infiltradas sobre la arcada ciliar (Madras), sobre los párpados (Fuchs); lesiones tuberosas de la cara simulando lepra leonina (Midana); placas xantomatosas de la cara (Siegel). Borda describe dos casos de amiloidosis vitiligoide. <sup>18</sup>

La ACPL se puede clasificar en: <sup>17</sup>

a) Amiloidosis maculosa.

b) Liquen amiloide.

c) Amiloidosis nodular.

Sin embargo la amiloidosis nodular no estaría incluida en esta revisión porque el material amiloide no deriva de los queratinocitos sino de células plasmáticas.<sup>57</sup>

Existen un sinnúmero de clasificaciones clínicas de amiloidosis cutánea primaria, a continuación nombramos algunas de ellas:

<b>Formas Clínicas</b>		<b>Formas Especiales</b>
<b>Maculosa</b>	Localizada	*Esclerodermiforme (Ollague W. 1980)
<b>Papulosa y/o Maculopapulosa</b>	Difusas	* Micropapulosa (Ollague J.) * Amiloidosis de la concha auricular (Ollague W ., Ollague J, Guevara) * . Amiloidosis cutánea secundaria (Queratosis seborreica Quistes- Tumores

		epiteliales) * Vitiligoidea (Borda)
--	--	--

Tabla 4-3-6: Amiloidosis Cutánea Primitiva<sub>2</sub>

Otra clasificación didáctica es la del Dr. Carvajal Huerta que enunciamos a continuación<sub>29</sub>:

Formas Maculosas	1. Pigmentada  2. Vitiligoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Del dorso</li> <li>• Poiquilodermiforme</li> <li>• Moniliforme</li> <li>• En placas de las piernas</li> <li>• Generalizada</li> <li>• Moteada</li> </ul>
Formas Papulosas	1. Liquen amiloide  2. Paquidermiforme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moniliforme</li> <li>• Liquen amiloide auténtico</li> </ul>
Formas empastadas	1. Esclerodermiforme 2. Tumefacta	
Formas infiltradas	1. Tumefacción y nódulos	

Tabla 4-3-6a: Amiloidosis cutánea primitiva. Clínica e histopatología. Su incidencia en Ecuador<sub>29, 51</sub>

Sin embargo nosotros nos basaremos en la clasificación dada por David Weedon, de donde estudiaremos a las tres primeras formas de amiloidosis cutánea localizada: Liquenoide, Macular y Bifásica debido a que concuerda con la mayoría de trabajos y reportes realizados. 19, 39,42

- Amiloidosis Sistémica
  - Primaria y asociada a mielomas
  - Secundaria
  - Heredofamiliar
  - Amiloidosis elastosis
  
- **Amiloidosis Cutánea Localizada**
  - **Liquenoide**
  - **Macular**
  - **Bifásica**
  - Poiquilodermatósica
  - Anosacra
  - Cutánea familiar
  - Secundaria localizada

### **4.3.7 Manifestaciones Clínicas**

Las dos variantes clínicas más frecuentes de las amiloidosis cutáneas primarias localizadas son la amiloidosis maculosa y el liquen amiloideo.<sup>57</sup> En la mayoría de los casos reportados se dice que la ACPL surge como un proceso gradual, en el que el rascado provoca inicialmente una amiloidosis maculosa, y la persistencia del rascado liquenifica esta amiloidosis maculosa dando lugar a la aparición de un liquen amiloideo. De hecho, en algunos pacientes coexisten lesiones de amiloidosis maculosa y liquen amiloideo, lo que constituye la denominada amiloidosis bifásica.<sup>19</sup>

Sin embargo, existe literatura donde se revela la presencia de Liquen amiloideo sin prurito. Existe el reporte de un caso de liquen amiloideo generalizado sin prurito, en el cual se concluye que el rascado y el prurito son síntomas acompañantes de ésta dermatosis, pero no necesariamente factores causales.<sup>55</sup>

#### **4.3.7.1 Amiloidosis macular**

La amiloidosis macular o pigmentada se desarrolla fundamentalmente en mujeres entre 30 y 60 años y es más frecuente en algunas regiones geográficas: Asia, cuenca Mediterránea, América del Sur y Central. Son parches escasamente delineados, hiperpigmentados, adoptando un patrón

ondulado, que van desde maculas de 2 a 3 mm, desde grises a marrones <sup>26</sup>, pruriginosos (82%) <sup>45</sup> en la mayoría de los casos, que se distribuyen principalmente en la parte superior de la espalda en la región interescapular y menos frecuentemente en la parte proximal de los brazos, pecho y muslos. La erupción tiene evolución crónica. <sup>6, 26,45</sup>

De etiología desconocida, pero muchos factores de riesgo han sido implicados tales como: UVB, VEB, raza, predisposición genética y atopía. También es conocida la causa friccional que es contribuida en parte por el habito de secarse vigorosamente la piel con toallas de nylon o brush. <sup>45</sup>

La amiloidosis macular últimamente se ha relacionado con la notalgia parestésica, donde la dificultad en la salida de las raíces nerviosas del canal medular provoca alteraciones de la sensibilidad y prurito en ciertas zonas de la espalda. El rascado de la zona sería el responsable en una fase posterior de la aparición del depósito de amiloide. <sup>17</sup> Su distribución y cuadro patológico se parece al tipo macular y con el tiempo puede progresar a la forma papular <sup>26</sup>

Hay formas atípicas, como las variantes discrómica, ictiocítica, vitiliginosa o pseudonevus. <sup>6</sup>

Claves diagnósticas:

1. Pigmentación reticulada de bordes imprecisos
2. Localización en zona alta de espalda

3. Predominio en mujeres en edad media de la vida <sup>17</sup>

#### **4.3.7.2 Amiloidosis liquenoide**

Descrita inicialmente por Gutman en 1928 <sup>58</sup>, es la forma más común de ACPL, crónica y muy pruriginosa <sup>26, 57, 62</sup> la edad de comienzo es variable<sup>6</sup>, pero generalmente se desarrolla en adultos<sup>62</sup>, entre los 20-60 años <sup>4, 59</sup> con igual incidencia en ambos sexos. Inicialmente el proceso puede ser unilateral, pero a la larga las lesiones muestran una distribución bilateral y más o menos simétrica.<sup>19</sup> Afecta con mayor frecuencia el área pretibial pero también las pantorrillas, muslos, tobillos y dorso de los pies <sup>26,58</sup>, en menor frecuencia las extremidades superiores, hombros, sacro y pared abdominal o torácica.<sup>6,28</sup> Parece ser que el liquen amiloideo es más frecuente en determinados grupos étnicos, especialmente en chinos, individuos orientales y sudamericanos. <sup>19</sup> Recientemente se ha descrito un liquen amiloideo que afecta exclusivamente al pabellón auricular y otras formas con afectación exclusiva de las regiones sacra y anal.<sup>6, 26</sup>. Cada lesión considerada individualmente es una pápula hemisférica o de superficie plana, con frecuencia hiperpigmentada y de superficie ligeramente descamativa, que miden de 1 a 10 mm de diámetro y varían de color desde piel normal a gris o marrón amarillento<sup>26</sup>, Estas pápulas pueden agruparse y confluir en gruesas placas, que recuerdan a placas de liquen plano hipertrófico, liquen verrucoso<sup>26</sup> o liquen simple crónico, intensamente

pruriginosas y que provocan rascado, perpetuando el proceso. Se han descrito familias con liquen amiloideo <sup>19</sup>. Es de difícil Tratamiento. El principal diagnóstico diferencial es el liquen plano. <sup>6</sup>

Como ya habíamos mencionado a la ACPL también se la denomina Amiloidosis Queratinocítica Pigmentada (AQP), la cual se presenta de igual manera como lesiones maculares y papulares, sin embargo realizamos una reseña aparte de esta forma de amiloidosis por su característica forma de clasificarla y denominar sus formas clínicas e histopatológicas, sin que esto signifique que se trata de otro tipo de entidad.

Las lesiones maculares pueden ser de dos tonalidades: grisáceas o castañas. La forma clínica castaña habitualmente es pruriginosa, mientras que la grisácea azulada es asintomática, ambas pueden ser generalizadas o localizadas.<sup>9</sup>

30

El tipo localizada se presenta mayormente en antebrazos, glúteos y en la cara anterior de las piernas. La pigmentación se dispone en líneas paralelas y son de aspecto morbiliforme. Cuando se presentan en forma de máculas hipercrómicas lenticulares mezcladas con máculas hipocrómicas, se llaman moteadas.

La forma papulosa representa al liquen amiloideo característico, que tiene dos formas: la forma moniliforme y el liquen amiloideo auténtico. La AQP se la ha relacionado con factores genéticos, geográficos, climáticos

influyendo de forma determinante el gran mestizaje de las razas presentes justamente en la costa ecuatoriana <sup>9, 29</sup>. Las enfermedades pigmentarias con tonalidades grises se tornan indistinguibles en ocasiones, por lo que es preciso el diagnóstico diferencial con otras pigmentaciones cutáneas tales como: la Dermatitis Cenicienta y la Pigmentación Idiopática Maculosa Eruptiva (PIME) para llegar a un diagnóstico positivo. <sup>9,30</sup>

#### **4.3.7.3 Amiloidosis bifásica**

Se caracteriza por la presencia de ambas formas (amiloidosis macular y liquenoide) en un mismo paciente. <sup>17, 62</sup>

#### **4.3.8 Asociaciones**

La amiloidosis macular a veces ha sido reportada en asociación con la Esclerosis sistémica progresiva, Cirrosis biliar primaria, LES, Paquioniquia, Neoplasia endócrina múltiple tipo 2 <sup>16, 45, 56, 57</sup>.

La mayor asociación del LA es con la neoplasia endocrina múltiple 2a (NEM 2A), también conocido como síndrome de Sipple, un trastorno autosómico dominante que incluye carcinoma medular tiroideo, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. En este síndrome el LA se ubica principalmente en la región interescapular, con hiperpigmentación y fina descamación, con hallazgos histológicos idénticos a cualquier otro LA. Existe un caso asociado al síndrome

de Alagille, que incluye anomalías canaliculares biliares, oculares, vertebrales y cardiovasculares, en que el prurito secundario a la colestasis sería la causa del depósito de amiloide. <sup>56, 57</sup>

El liquen amiloideo se lo asocia también con paquioniquia congénita, disqueratosis congénita, queratodermia palmo-plantar, esclerodermia, lupus eritematoso, dermatomiositis y cirrosis biliar primaria e infecciones por virus de Epstein-Barr y VIH, pero se trata de casos aislados y probablemente estas asociaciones no son más que coincidencias en personas con especial propensión al rascado crónico.<sup>19, 57</sup> Así también se menciona su asociación con la Dermatitis atópica, Micosis Fungoide y Liquen plano. <sup>58</sup>

La ACPL en general ha sido relacionada con varios trastornos inmunes tales como Esclerosis sistémica, Sd. CREST, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Dermatomiositis, Cirrosis Biliar Primaria, fenómeno de Raynaud con livedo reticularis, Colangitis autoinmune, Enfermedad de Kimura, espondilitis anquilosante y tiroiditis autoinmune, sin embargo su relación causal aun no es discernible. De éstas la espondilitis anquilosante, tiroiditis autoinmune, liquen plano crónico, enfermedad celiaca, urticaria crónica y la hiperplasia angioliñoide con eosinofilia mas bien tienen un carácter coincidental o están basados en reportes anecdóticos. <sup>52, 16,</sup>

Sin embargo otras asociaciones pueden tener una mayor relevancia en la etiopatogenia de la ACPL tales como: la fricción repetida de la piel, neuralgia parestésica o la dermatitis de contacto a los textiles.<sup>16</sup>

#### **4.3.9 Características Histopatológicas**

En la amiloidosis primaria localizada los depósitos se limitan a las papilas dérmicas y no afectan a la epidermis de los que suelen estar separados por una delgada capa de colágeno. La epidermis puede estar atrófica y el estrato córneo es generalmente compacto engrosado focalmente. La dermis profunda y el tejido celular subcutáneo no están afectados, encontrándose poco o ningún componente inflamatorio en la lesión y los depósitos de amiloide se encuentran alrededor de las paredes capilares y no afectan a las mismas, contrario a lo que sucede con las amiloidosis sistémicas.<sup>26</sup> Existen diferencias histopatológicas entre la amiloidosis sistémica primaria, la asociada a mieloma y los depósitos de amiloide en la ACPL, ya que en las primeras los depósitos de amiloide son encontrados a nivel perivascular y e infiltrando los vasos sanguíneos de la dermis.<sup>22</sup>

##### **4.3.9.1 Dermatitis de interfase**

Las Dermatitis Liquenoides son un grupo de enfermedades frecuentes en Dermatología. La palabra liquen produce confusión a los dermatólogos, pues

es utilizada indistintamente para definir un patrón histopatológico de infiltrado linfocítico en banda en la membrana basal, así como también un patrón clínico de pápulas violáceas aplanadas y brillantes. Considerando su frecuencia, es conveniente que los dermatólogos se encuentren bien familiarizados con estos conceptos en orden a realizar diagnósticos precisos y así otorgar tratamientos adecuados a estos pacientes.

En 1973, Pinkus definió la reacción liquenoide, que puede ser primaria o secundaria, siendo ésta la causa de que un amplio grupo de patologías, clínicamente muy diversas, puedan ser incluidas en este grupo de dermatosis<sup>60</sup>.

La enfermedad considerada como patognomónica de reacción liquenoide es el Liquen Plano en donde los queratinocitos basales presentan antígenos que son reconocidos como extraños o alterados por el sistema inmunológico, produciéndose un daño directo protagonizado por linfocitos T CD8 citotóxicos. El ambiente inmunológico creado (citoquinas, principalmente TNF) recluta más linfocitos T por un lado y detona mecanismos inespecíficos de daño por otro (degranulación de mastocitos y liberación de metaloproteinasas). Se genera finalmente disrupción de la membrana basal y apoptosis de queratinocitos<sup>60</sup>.

Vale la pena mencionar que una reacción tisular liquenoide es un patrón de reacción cutánea en la cual el caso más llamativo es la alteración vacuolar de las células basales epidérmicas, que a su vez conduce a una cascada de cambios histopatológicos en la epidermis y la dermis.

Los cambios afectan la epidermis, unión dermoepidérmica y dermis papilar en una manera focal. Los cambios epidérmicos encontrados fueron hiperqueratosis<sup>4, 23</sup>, hipergranulosis, grados variables de hiperplasia y degeneración vacuolar de la capa basal.<sup>39, 19</sup>, acantosis irregular<sup>19</sup>, con adelgazamiento de las crestas interpapilares <sup>23</sup>, degeneración de queratinocitos, células necróticas satélites y destrucción de la capa basal; en la dermis los cambios fueron depósito de amiloide en la dermis papilar con eliminación transepidérmica, melanófagos dérmicos e inflamación perivascular superficial <sup>39</sup>, ensanchamiento de papila dérmica por el depósito de amiloide<sup>23</sup>; éstos cambios representan una dermatitis de interfase de tipo vacuolar, por lo que la ACPL puede ser categorizada dentro del grupo de dermatosis caracterizadas por una reacción liquenoide tisular; en la que la inflamación puede jugar un papel clave en la mediación de estos desórdenes <sup>39</sup>. En adición fueron encontrados queratinocitos en varios estadios de degeneración (incluyendo cuerpos coloides) en todo el espesor de la epidermis<sup>39, 19</sup>. También se observaron células necróticas satélites (células epidérmicas necróticas íntimamente asociada con linfocitos), en un número significativo de biopsias.<sup>39</sup> Otras características histopatológicas de ACPL incluyen degeneración hidrópica focal de las células basales y necrosis celular satelital, incontinencia pigmentaria (particularmente en las pieles oscuras) y cambios variables de hiperqueratosis y acantosis (mas marcados en el liquen amiloide).<sup>16, 39</sup>. El

infiltrado en banda en la dermis papilar no es una característica constante de este patrón de reacción, no así en desordenes con una reacción liquenoide tisular como el eritema discrómico perstans y el liquen pigmentoso donde el infiltrado en banda es casi siempre observado. <sup>39</sup>

En el 2005 en un estudio de 30 pacientes identificaron que la hiperqueratosis constituía el 100%, acantosis 90%, papilomatosis 33,3%, hipergranulosis 16,7% y el alargamiento de las crestas epiteliales el 13,3%. Los depósitos de amiloide se detectaron en 28 de 30 pacientes como glóbulos rosados uniformes en la papila dérmica. En tres pacientes (30%), los depósitos de amiloide se visualizaron como depósitos perifoliculares. Veintiún pacientes (70%) mostraron infiltrado linfocitario en la dermis superior. En el 100% de los casos se utilizó la tinción de rojo Congo para visualizar los depósitos de amiloide.<sup>4</sup>

### **Hallazgos Histopatológicos**

Se dice que los hallazgos histopatológicos son similares en ambas formas; es decir en la forma liquenoide y macular, pero que son más prominentes en la forma liquenoide.<sup>39</sup>

En las formas maculosas de la amiloidosis cutánea primitiva, la histopatología demuestra que el depósito de amiloide suele ser tan escaso, que requiere el uso de tinciones metacromáticas adicionales como el Cristal Violeta,

violeta de metilo y rojo Congo.<sup>9</sup>

Las formas castañas: moniliforme, moteada y pigmentada en placas de las piernas; muestran sobrecarga melánica en la capa basal y escasos melanófagos en dermis superficial. Las formas grises azuladas: generalizada, poiquidermiforme y la pigmentada del dorso; se caracterizan por aumento melánico de la capa basal con incontinencia secundaria, y abundantes melanófagos en la dermis superficial <sup>29</sup>, e infiltración perivascular de histiocitos <sup>9</sup>, <sup>29,30</sup>. Así entonces el depósito amiloide está limitado a la dermis papilar. <sup>21, 57</sup>

Formas castañas	Sobrecarga melánica de la basal	+
	Alteración vacuolar	-
Formas grisáceas	Incontinencia pigmenti	+
	Infiltrado de predominio histiocítico	+
	Infiltrado de predominio linfocítico	-
	Depósito amiloide	+
	Cuerpos colides o de Civatte	-

Tabla 4-3-9-1: Amiloidosis queratinocítica pigmentada vs. Dermatitis cenicienta y pigmentación idiopática maculosa eruptiva <sup>30</sup>.

Los depósitos de amiloide en la amiloidosis macular son menores a los de la forma liquenoide (a veces diminutos o imperceptibles, por lo que puede ser útil observar la preparación histológica casi con el condensador cerrado). Las estructuras anexiales no suelen estar afectados; no obstante, cuando los depósitos amiloideos se localizan en la mitad pilosebácea se puede acompañar de atrofia folicular, con pérdida pilosa; ésta alopecia suele ser secundaria a la infiltración de las células inflamatorias presentes. <sup>17</sup>

En la forma moniliforme, la hiperqueratosis y acantosis están alternadas por grandes formaciones córneas que deprimen el epitelio bajo, en el cual se encuentran masas amiloides dispuestas en bandas.

En el Liquen amiloideo auténtico la histopatología se parece a la de la neurodermatitis localizada, sobrepasándolo por la gran hiperqueratosis ortoqueratósica, la hipergranulosis, la acantosis con cierto grado de papilomatosis y una intensa hipermelanosis de la basal. Las papilas están ensanchadas y ocupadas por masa amiloides que con tinciones como H.E. se observan fracturadas y en su interior partículas de pigmento melánico y elementos linfocitarios alrededor de los vasos dilatados. Empero si la lesión es muy antigua el epitelio está atrófico y rechazado por grandes masas amiloides que ocupan totalmente las papilas. <sup>29, 56, 57, 59</sup>

Las grandes agrupaciones de amiloide se sitúan, fundamentalmente, en la dermis papilar en la forma liquenoide.<sup>5, 39</sup> donde los depósitos de sustancia amiloide son más abundantes, grandes y fragmentadas que en la amiloidosis maculosa.<sup>6, 19, 21,39</sup> La hiperqueratosis es más compacta y/o en cesta<sup>39</sup>. La epidermis, generalmente, es papilomatosa (crestas alargadas), algunas de las cuales supone una configuración en forma de garra en torno a las papilas dérmicas<sup>39</sup> y está hiperpigmentada.<sup>19, 39</sup> La dermis contiene masas eosinófilas, de apariencia hialina homogénea, discretas y confluentes<sup>39</sup>, este material es amorfo o globular y con frecuentes grietas de retracción en su espesor.<sup>19</sup> Dichas masas son observadas con Cristal Violeta<sup>39</sup>. Los depósitos de amiloide son además vistos en la unión dermo-epidérmica<sup>39</sup>. Alrededor de los depósitos de amiloide hay numerosos linfocitos y fibroblastos, así como cuerpos coloidales o hialinos. Las estructuras anejas y los vasos sanguíneos no se invaden<sup>19</sup>. Se observan también melanófagos salpicados o llamativa incontinencia pigmentaria en asociación con leve a moderado infiltrado perivascular caracterizado por linfocitos e histiocitos<sup>39</sup>, inmersos en la masa de sustancia amiloide y el depósito determina un ensanchamiento de la papila dérmica afectada, con desplazamiento lateral de las crestas epidérmicas.<sup>19,39</sup>

En la mayoría de casos de liquen amiloideo no son necesarias tinciones especiales, ya que los depósitos de amiloide son lo suficientemente intensos como para observarlos con facilidad con Hematoxilina Eosina.<sup>19</sup>, con

microscopia electrónica se observa el aspecto característico fibrilar y lineal del amiloide<sub>6</sub>. Sin embargo puede ser complementado con inmunofluorescencia directa y el uso de la tinción de rojo Congo. 4-22, 59

#### **4.3.10 Diagnóstico Diferencial**

El diagnóstico diferencial del liquen amiloideo es la neurodermitis. La placa de amiloidosis es muy pruriginosa, lo que motiva rascado intenso, sin embargo, difiere de la placa de neurodermatitis o neurodermitis por la ausencia de la sequedad habitual en ésta, y el aspecto de la pigmentación, ya descrito, es distinto del simple aumento más marcado del plisado propio de la piel.

El diagnóstico diferencial de la amiloidosis macular incluye la hipermelanosis inflamatoria, Dermatitis Cenicienta y de la Pigmentación idiopática Macular Eruptiva.

## **5. HIPÓTESIS**

### **5.1 Enunciado**

“La Amiloidosis Cutánea Primaria Localizada (ACPL) es una enfermedad inflamatoria”.

### **5.2 Subhipótesis**

Existen cambios histopatológicos tempranos que permitirán llegar a un diagnóstico más temprano, mediante tinciones convencionales como Hematoxilina y Eosina (HE).

## **6. METODOLOGIA**

### **6.1 Justificación de la elección del método**

Según su finalidad esta tesis será de tipo aplicada y según su objetivo será exploratorio, en lo referente a la efectividad del método al momento de su aplicación. Será descriptivo, pues se describirán las situaciones y eventos, esto es cómo son y se manifiestan, se detallarán las tendencias del grupo a entrevistar.

Con el nombre de amiloidosis se procederá a realizar una revisión de los expedientes clínicos y patológicos electrónicos para establecer las coincidencias con el criterio de búsqueda. Una vez identificadas las carpetas o expedientes clínico/patológicos coincidentes se solicitó al registro informático las historias clínicas de estos pacientes y se revisaron los expedientes clínicos para establecer la posibilidad de inclusión en el estudio. Una vez escogida la población de estudio se solicitó la base de datos de cada uno de ellas. Además se realizó la búsqueda iconográfica que concuerde con cada paciente o expediente, utilizando la base de datos del departamento de dermatopatología del hospital. Una vez recolectada la información electrónica se procedió a buscar cada una de las placas del casillero del departamento para su posterior visualización directa por parte de los médicos tratantes del servicio de dermatopatología, dicha visualización se hizo a un ritmo de cinco placas diarias, utilizando el microscopio; cada día se procedió a llenar los hallazgos obtenidos

en la lectura de placas en los formularios diseñados para el efecto. Los datos de dicho formulario se ingresaron diariamente en una tabla diseñada en una hoja de cálculo de Excel para su posterior tabulación junto a un Ingeniero estadístico quien realizó el análisis estadístico de cada una de las variables.

## 6.2 Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, de alcance exploratorio, tipo observacional, descriptivo.

### Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Dimensión	Indicador
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo de ACPL:</li> </ul>	*Características clínicas específicas de presentación de la ACPL	*Todos los pacientes que acuden a consulta externa de Dermatología	*Macular *Liquenoidea *Bifásica
<ul style="list-style-type: none"> <li>Patrón de Interfase</li> </ul>	Alteración de la membrana basal	*Tipo Vacuolar *Tipo Liquenoide	*Visualización microscópica con tinción de HE
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alteración Epidérmica</li> </ul>	Afectación del estrato basal al córneo	*Hiperqueratosis <sup>39,29,19,23,4,16</sup> *Hipergranulosis <sup>39,29,19,4</sup>	*Visualización microscópica con

		<p>*Acantosis<sup>39,29,26,19,23,4,16</sup></p> <p>*Degeneración vacuolar de las células basales<sup>39,29,9,19,16</sup></p> <p>*Queratinocitos apoptótico<sup>39,16</sup></p> <p>*Queratinocitos necróticos superficiales<sup>16</sup></p> <p>*Elongación de crestas epidérmicas<sup>39,29,9,23,4</sup></p> <p>*Ortoqueratosis Laminillar</p> <p>*Paraqueratosis</p>	tinción de HE
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alteración Dérmica</li> </ul>	*Presencia de material amiloide en dermis papilar acompañada de otras características	<p>*Transelectimación epidérmica<sup>39</sup></p> <p>*Incontinencia melánica<sup>39,29,9</sup></p> <p>*Infiltrado liquenoide<sup>39,29,9</sup></p> <p>*Infiltrado perivascular<sup>39,29,9,26</sup></p> <p>*Ensanchamiento de papila</p> <p>*Espacios de clivaje dermoepidérmico</p>	*Visualización microscópica con tinción de HE
<ul style="list-style-type: none"> <li>Variantes Clínicas</li> </ul>	Características objetivas o subjetivas observadas y recopiladas a través de la entrevista con el paciente	<p>*Localización</p> <p>*Prurito</p> <p>*Origen</p> <p>*Tiempo de Dx.</p>	*evidencia de reportes en base de datos del departamento dermatopatología
<ul style="list-style-type: none"> <li>Edad</li> </ul>	*Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento de la consulta	*Años de vida	*20-99
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sexo</li> </ul>	*Conjunto de condiciones anatómicas, fisiológicas y afectivas	*Pacientes que acudieron a consulta externa de dermatología	*Masculino *Femenino

	que caracterizan un sexo		
--	-----------------------------	--	--

Tabla 6-2: Cuadro de operacionalización de variables

### 6.2.1 Población y muestra

#### Población

Casos de cualquier sexo y edad, atendidos en la consulta externa de Dermatología del hospital “Luis Vernaza” desde el periodo 2005 al 2010, por presentar lesiones compatibles con amiloidosis cutánea primaria localizada que cumplan con los siguientes criterios de selección:

#### Criterios de inclusión:

- Atención en el periodo de estudio
- Evidencia del material amiloideo confirmado por el estudio Histopatológico
- Observación directa de cada placa de dicha patología

#### Criterios de exclusión:

- Expediente clínico o histopatológico incompleto que imposibilite la precisión del diagnóstico y/o las manifestaciones del cuadro de amiloidosis cutánea primaria localizada
- Otros tipos de amiloidosis que no entren en el grupo de amiloidosis cutánea primaria localizada

- Otros tipos de Patologías que presenten amiloide en el estudio histopatológico pero no cumplan con criterios clínicos de ACPL

### **Muestra**

En total se identificaron 195 casos de ACPL. Para el presente estudio se investigaron todos los pacientes que presentaron la patología.

### **6.2.2 Técnicas de recogida de datos**

#### **Instrumentos y técnicas de recolección de datos**

- Formulario de recolección de información
- Historia clínica electrónica
- Reporte histopatológico físico y electrónico
- Visualización de cada una de las placas con diagnóstico de amiloidosis, para evaluar los cambios tempranos a través del microscopio
- Documentación iconográfica electrónica

### **6.2.3 Técnicas y modelos de análisis de datos**

Para la descripción de las variables categóricas se utilizarán frecuencias simples y porcentajes, para las variables cuantitativas se emplearán promedios y medidas de tendencia central, considerando un valor  $P < 0.05$ .

## 7. PRESENTACIÓN DE DATOS Y RESULTADOS

TABLA 7-1: VARIABLES CLÍNICAS DE LA ACPL\*

	n (%)
<b>SEXO</b>	
Masculino	46 (25%)
Femenino	135 (75%)
<b>EDAD</b>	
0-20	2 (1%)
21-40	67 (37%)
41-60	82 (45%)
61-80	27 (15%)
81-100	3 (2%)
<b>TIPO AMILOIDOSIS</b>	
Liquenoide	126 (70%)
Macular	55 (30%)
<b>ORIGEN BIOPSIA</b>	
Pretibial	95 (53%)
Extremidad superior	40 (22%)
Dorso	35 (19%)
Otros	11 (6%)
<b>PRURITO</b>	
Ausente	23 (13%)
Presente	158 (87%)

### SEXO:

Podemos observar que de las 181 personas que quedaron en el estudio 46 que corresponden al 25% son del género masculino y los dos tercios restantes es decir 135 personas que corresponden al 75% son del género femenino, concluyendo que existe una relación de casi de 3:1 a favor del género femenino.

### EDAD:

La mayor parte de los pacientes con ACPL estuvieron concentrados en la categoría de 41-60 años (45%), seguida por un 37% correspondiente a la categoría 21-40 años; el 17% casi están sobre los 60 años existiendo apenas el 1% debajo de los 20 años.

### TIPO DE AMILOIDOSIS

La amiloidosis más frecuente es de tipo liquenoide, con una proporción de 3:1 con respecto al tipo macular

**ORIGEN BIOPSIA:**

El lugar anatómico que con mayor frecuencia fue biopsiado es la región pretibial con un 53%, seguido de las extremidades superiores con un 22%, el dorso con un 19%.

**PRURITO:**

El prurito es un indicador de dicha patología ya que se presenta en un 87% de los casos.

*Título: Variables Clínicas de la Amiloidosis cutánea primaria.*

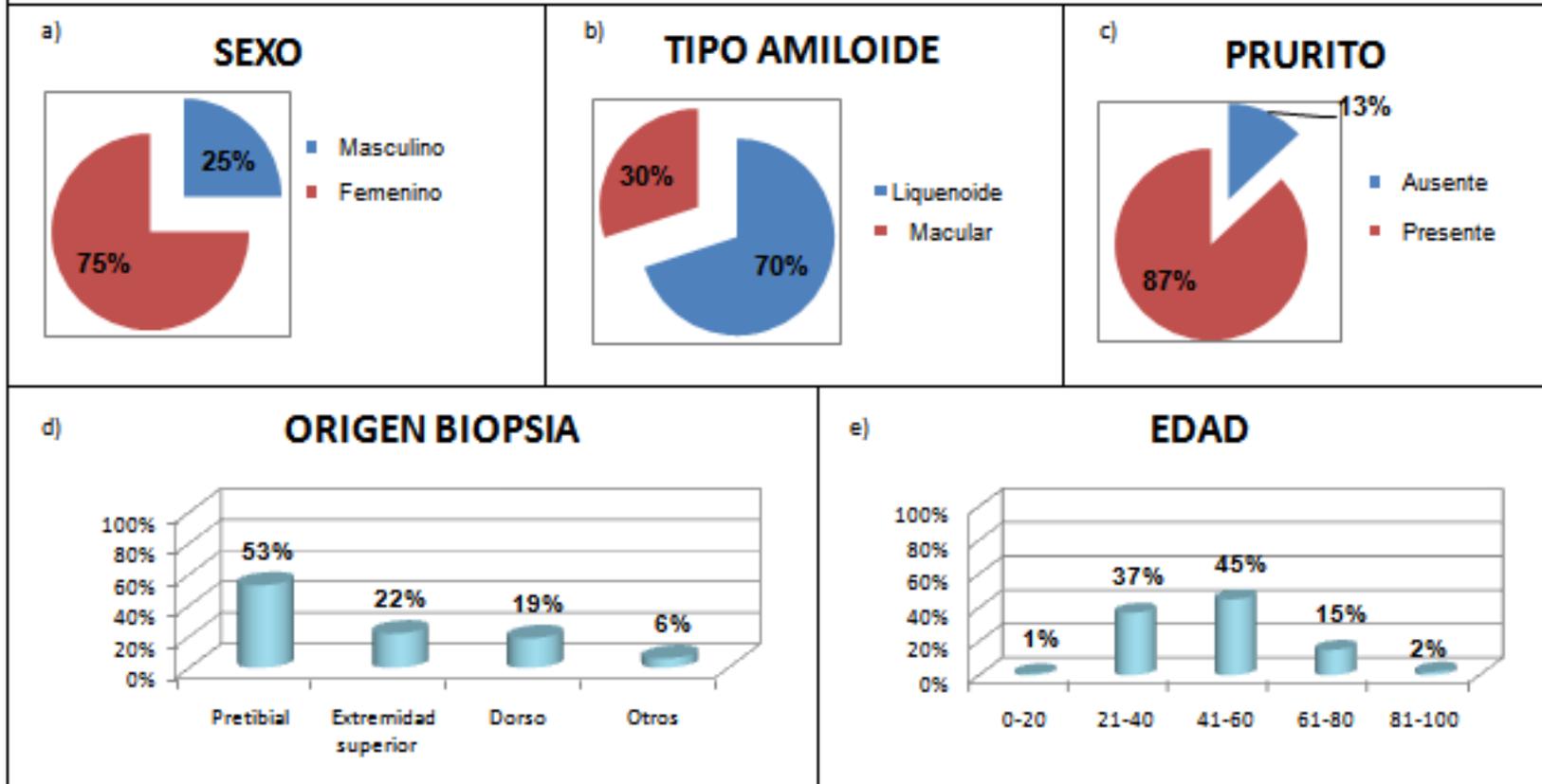
*Número de casos y porcentajes.*

*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hospital. Luis Vernaza (2005-2010)*

*Autor: Ing. Mauricio Rosero R. – Dra. Ma. Eugenia Seminario V.*

*\*ACPL: Amiloidosis Cutánea Primaria Localizada*

GRÁFICO 7-1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ACPL\*



Título: Características Clínicas de la Amiloidosis Cutánea Primaria Localizada

a, b, c: Gráfico circular seccionado por Sexo, Tipo Amiloide y Prurito donde se muestra la contribución de cada valor al total, enfatizando los valores individuales.

d, e: Diagrama de barras: del Origen de la Biopsia y la Edad

Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hospital. Luis Vernaza (2005-2010)

Autor: Ing. Mauricio Rosero R. – Dra. Ma. Eugenia Seminario V.

\*ACPL: Amiloidosis Cutánea Primaria Localizada

**TABLA 7-2: VARIABLES HISTOPATÓLOGICAS EPIDÉRMICAS DE LA ACPL\***

<b>EPIDÉRMICAS</b>	<b>(%)</b>
<b>ORTOQUERATOSIS LAMINILLAR</b>	<b>92%</b>
<b>ELONGACIÓN DE CRESTAS INTERPAPILARES</b>	<b>85%</b>
<b>ENSANCHAMIENTO DE PAPILA</b>	<b>83%</b>
<b>LINFOCITOS UNION Dermo-EPIDÉRMICA</b>	<b>81%</b>
<b>QUERATINOCITOS APOPTÓTICOS</b>	<b>73%</b>
<b>ALTERACIÓN VACUOLAR DE LA INTERFASE</b>	<b>72%</b>
<b>HIPERQUERATOSIS COMPACTA</b>	<b>71%</b>
<b>ACANTOSIS</b>	<b>69%</b>
<b>HIPERGRANULOSIS</b>	<b>61%</b>
<b>PARAQUERATOSIS</b>	<b>26%</b>

Los 181 pacientes con ACPL estudiados en el presente trabajo, presentaron hallazgos histopatológicos tempranos en un gran porcentaje de casos, así las variables histopatológicas epidérmicas encontradas son las siguientes, en orden de frecuencia: ortoqueratosis laminillar 92%, elongación de las crestas interpapilares en un 85%, ensanchamiento de papila en un 83%, linfocitos en la unión dermo-epidérmica en un 81%, queratinocitos apoptóticos epidérmicos en un 75%, alteración vacuolar de la interfase en un 72%, hiperqueratosis compacta en un 71%, acantosis en un 69%, hipergranulosis 61% y paraqueratosis en un 26%.

*Título: Variables Histopatológicas Dérmicas de la ACPL\**

*Porcentaje de datos*

*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hospital Luis Vernaza (2005-2010)*

*Autor: Ing. Mauricio Rosero R.- Dra. Ma. Eugenia Seminario V.*

*\*ACPL: Amiloidosis Cutánea Primaria Localizada*

**TABLA 7-3: VARIABLES HISTOPATÓLOGICAS DÉRMICAS DE LA ACPL\***

<b>DÉRMICAS</b>	<b>(%)</b>
<b>INCONTINENCIA MELÁNICA</b>	<b>99%</b>
<b>LINFOCITOS PERIVASCULARES</b>	<b>96%</b>
<b>TRANSELIMINACIÓN EPIDÉRMICA DE PIGMENTO</b>	<b>81%</b>
<b>DISQUERATINOCITOS</b>	<b>81%</b>
<b>ESPACIOS DE CLIVAJE DERMO-EPIDÉRMICO</b>	<b>22%</b>
<b>LINFOCITOS INTERSTICIALES</b>	<b>15%</b>

Las variables histopatológicas dérmicas encontradas en orden de frecuencia son: incontinencia melánica en un 99%, linfocitos perivasculares 96%, transeleliminación epidérmica de pigmento en un 81%, queratinocitos apoptóticos en el estrato córneo (disqueratinocitos) 72%, espacios de clivaje dermo-epidérmico 22% y linfocitos intersticiales 15%.

*Título: Variables Histopatológicas Dérmicas de la ACPL\**

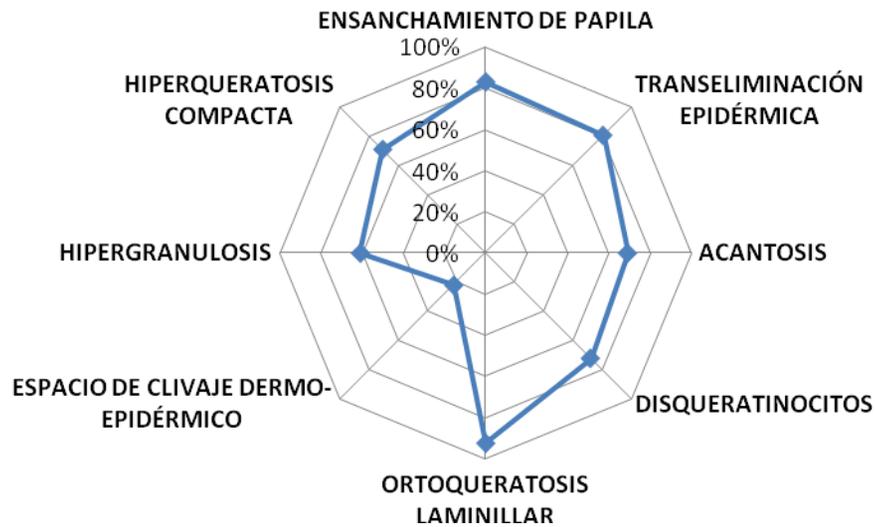
*Porcentaje de datos*

*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hospital Luis Vernaza (2005-2010)*

*Autor: Ing. Mauricio Rosero R.- Dra. Ma. Eugenia Seminario V.*

*\*ACPL: Amiloidosis cutánea primaria localizada*

**GRÁFICO 7-2: VARIAS VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS ACPL\***



Observamos que la presencia de transeleminación epidérmica de pigmento, así como de disqueratinocitos es casi igual de importante que el ensanchamiento de papila, lo que nos puede sugerir que si se evidencian dichas variables en una biopsia, podemos decir que se trata de amiloidosis cutánea primaria localizada más tempranamente. El resto de variables no menos importantes coinciden con los reportes bibliográficos en cuanto a su presencia o ausencia.

*Título: Variables histopatológicas categóricas de la ACPL\**

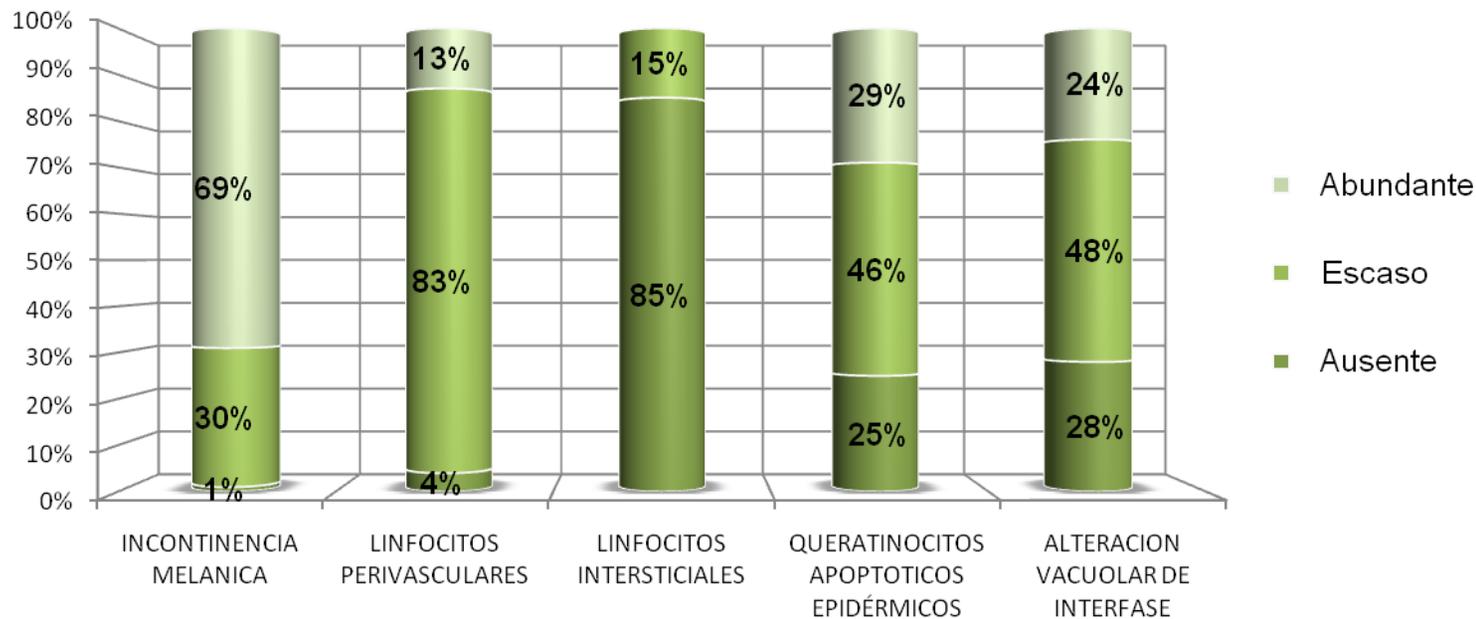
*Gráfico radial que presenta cambios de valores con respecto a un punto central*

*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hospital Luis Vernaza (2005-2010)*

*Autor: Ing. Mauricio Rosero R. – Dra. Ma. Eugenia Seminario V.*

*\*ACPL: Amiloidosis cutánea primaria localizada*

**GRÁFICO 7-3: VARIABLES HISTOPATÓLOGICAS INFLAMATORIAS**



En este gráfico observamos que la presencia de incontinencia melánica, queratinocitos apoptóticos y alteración vacuolar de interfase, están presentes en la mayoría de pacientes con un porcentaje alto, lo que nos sugiere afirmar que la patología en estudio tiene un proceso inflamatorio en su genesis

*Título: Variables histopatológicas cuantitativas de la ACPL*

*Columna 100% apilada que compara entre categorías el porcentaje que cada valor aporta al total.*

*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hospital Luis Vernaza (2005-2010)*

*Autor: Ing. Mauricio Rosero R.- Dra. Ma. Eugenia Seminario V.*

**TABLA 7-4: CANTIDAD DE AMILOIDE DE LA ACPL\***

	n (%)
<b>CANTIDAD DE AMILOIDE</b>	
<b>Escaso</b>	<b>32 (17%)</b>
<b>Moderado</b>	<b>41 (23%)</b>
<b>Abundante</b>	<b>108 (60%)</b>

De todos los casos estudiamos podemos observar que más de la mitad que representa al 60% presenta abundante cantidad de amiloide, un tercio aproximadamente presenta moderada cantidad de amiloide y un 17% apenas escasa cantidad

*Título: Cantidad de amiloide de la ACPL\**

*Número de casos y sus porcentajes*

*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hospital Luis Vernaza (2005-2010)*

*Autor: Ing. Mauricio Rosero R.- Dra. Ma. Eugenia Seminario V.*

*\*ACPL: Amiloidosis cutánea primaria localizada*

**TABLA 7-5: RELACIÓN DE VARIABLES HISTOLÓGICAS DE INTERFASE CON CANTIDAD DE AMILOIDE**

	CANTIDAD DE AMILOIDE			P VALUE
	Escaso	Moderado	Abundante	
<b>QUERATINOCITOS APOPTOTICOS</b>				<b>0.004*</b>
Ausentes	16 (35%)	12 (26%)	18 (39%)	
Escasos	10 (12%)	19 (23%)	54 (65%)	
Abundantes	6 (12%)	10 (19%)	36 (69%)	
<b>ALTERACIÓN VACUOLAR INT.</b>				<b>0.441</b>
Ausente	8 (15%)	15 (29%)	29 (56%)	
Presente	24 (19%)	26 (20%)	79 (61%)	
<b>TRANSELIMINACIÓN PIGMENTO</b>				<b>0.514</b>
Ausente	8 (23%)	9 (26%)	18 (51%)	
Presente	24 (16%)	32 (22%)	90 (62%)	
<b>INCONTINENCIA MELÁNICA</b>				-
Ausente	0 (%)	1 (100%)	0 (%)	
Escaso	12 (22%)	12 (22%)	30 (56%)	
Abundante	20 (16%)	28 (22%)	78 (62%)	
<b>DISQUERATINOCITOS</b>				<b>0.222</b>
Ausente	13 (25%)	10 (20%)	28 (55%)	
Presente	19 (15%)	31 (24%)	80 (62%)	

Observamos que la cantidad de amiloide es proporcional a la presencia de queratinocitos apoptóticos, así cuando los queratinocitos apoptóticos son abundantes, la cantidad de amiloide es mayor y eso es estadísticamente representativo. Sin embargo la ausencia de significancia estadística entre el resto de variables no exime el hecho de que éstas variables no sean concluyentes o por lo menos representativas al momento de diagnosticar ACPL, ya que su presencia porcentual es significativa en presencia de amiloide. La evidencia de ésta variable nos permitirían entonces, diagnosticar de forma temprana ésta patología pese a la ausencia de amiloide en sí.

Valor P= 0.05

Título: Relación entre variables histopatológicas inflamatorias con la cantidad de amiloide

Porcentajes y significancia estadística entre la cantidad de amiloide y las variables que denotan un patrón inflamatorio.

Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hospital Luis Vernaza (2005-2010)

Autor: Inq. Mauricio Rosero R.- Dra. Ma. Eugenia Seminario V.

**TABLA 7-6: RELACIÓN ENTRE VARIABLES HISTOPATÓLOGICAS DE INTERFASE Y TIPO DE AMILOIDOSIS**

	TIPO DE AMILOIDOSIS		P VALUE
	Liquenoide	Macular	
<b>QUERATINOCITOS APOPTOTICOS</b>			<b>0.771</b>
Ausentes	31 (25%)	15 (27%)	
Escasos	60 (48%)	23 (42%)	
Abundantes	35 (28%)	17 (31%)	
<b>ALTERACIÓN VACUOLAR INT.</b>			<b>0.134</b>
Ausente	32 (25%)	20 (36%)	
Presente	94 (75%)	35 (64%)	
<b>TRANSELIMINACIÓN PIGMENTO</b>			<b>0.881</b>
Ausente	24 (19%)	11 (20%)	
Presente	102 (81%)	44 (80%)	
<b>INCONTINENCIA MELÁNICA</b>			<b>0.790</b>
Ausente	1 (1%)	0 (%)	
Escaso	38 (30%)	16 (29%)	
Abundante	87 (69%)	39 (71%)	
<b>DISQUERATINOCITOS</b>			<b>0.208</b>

Ausente	32 (25%)	19 (35%)	
Presente	94 (75%)	36 (65%)	
<p>No se encontró diferencia significativa entre las características histopatológicas de interfase y el tipo de amiloidosis. Pero no podemos decir que éstas variables no son representativas y predictivas de ésta enfermedad, puesto que están presentes en un alto porcentaje, y quizá los resultados con un valor P negativo se deban a la muestra de pacientes estudiados o puede ser también debido a la manera de validar cada variable de estudio en el momento de realizar la escala de recolección de datos. Observamos también que existe un comportamiento similar de éstas variables en los dos grupos de amiloidosis aquí estudiadas</p>			
<p><i>Título: Relación entre variables histopatológicas inflamatorias y tipo de amiloidosis</i>  <i>Porcentajes y significancia estadística entre la ACPL y las variables que denotan un patrón inflamatorio.</i>  <i>Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hospital Luis Vernaza (2005-2010)</i>  <i>Autor: Ing. Mauricio Rosero R.- Dra. Ma. Eugenia Seminario V.</i></p>			

**TABLA 7-7: RELACIÓN ENTRE CANTIDAD DE AMILOIDE Y TIPO DE AMILOIDOSIS**

Cantidad amiloide	TIPO DE AMILOIDOSIS		P VALUE
	Liquenoide n (%)	Macular n (%)	
Escaso	21 (17%)	11 (20%)	<b>0.444</b>
Moderado	26 (21%)	15 (27%)	
Abundante	79 (63%)	29 (53%)	

El resultado implica que la cantidad de amiloide no depende del tipo de amiloidosis. Sin embargo, considero que la escala utilizada para medir la cantidad de amiloide está afectando las conclusiones.

*Título: Relación entre cantidad de amiloide y tipo de amiloidosis*  
*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hospital Luis Vernaza (2005-2010)*  
*Autor: Ing. Mauricio Rosero R.- Dra. Ma. Eugenia Seminario V.*

**TABLA 7-8: RELACIÓN ENTRE VARIABLES HISTOPATÓLOGICAS DE INTERFASE Y PRURITO**

	PRURITO		P VALUE
	Ausente	Presente	
<b>QUERATINOCITOS APOPTOTICOS</b>			<b>0.969</b>
Ausentes	6 (26%)	40 (25%)	
Escasos	10 (43%)	73 (46%)	
Abundantes	7 (30%)	45 (28%)	
<b>ALTERACIÓN VACUOLAR INT.</b>			<b>0.030*</b>
Ausente	11 (48%)	41 (26%)	
Presente	12 (52%)	117 (74%)	
<b>TRANSELIMINACIÓN PIGMENTO</b>			<b>0.413</b>
Ausente	3 (13%)	32 (20%)	
Presente	20 (87%)	126 (80%)	
<b>INCONTINENCIA MELÁNICA</b>			<b>0.604</b>
Ausente	0 (%)	1 (1%)	
Escaso	5 (22%)	49 (31%)	
Abundante	18 (78%)	108 (68%)	
<b>DISQUERATINOCITOS</b>			<b>0.081**</b>

Ausente	10 (43%)	41 (26%)	
Presente	13 (57%)	117 (74%)	

Se evidencia significancia estadística (valor  $P < 0.05$ ), entre la alteración vacuolar de interfase y prurito; lo que concuerda con los datos de la literatura que sugieren que el prurito sería el responsable, en la mayoría de los casos, de amiloidosis cutánea primaria, del daño vacuolar de la membrana basal. Además al combinar las variables prurito y queratinocitos apoptóticos en el estrato córneo (Disqueratinocitos: término propuesto por la autora), pudimos observar también su significancia estadística (valor  $P < 0.1$ ); con todos éstos datos se concluye que el prurito es un factor primordial en la fisiopatología de la amiloidosis cutánea primaria.

*\*Valor  $P = 0.05$*

*\*\*Valor  $P = 0.1$*

*Título: Relación entre variables histopatológicas inflamatorias y prurito*

*Porcentajes y significancia estadística entre variables que denotan un patrón inflamatorio y el prurito.*

*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hospital Luis Vernaza (2005-2010)*

*Autor: Ing. Mauricio Rosero R.- Dra. Ma. Eugenia Seminario V.*

**TABLA 7-9: COMPORTAMIENTO DE LA ACPL\* CON RESPECTO AL TIEMPO DE LA ENFERMEDAD**

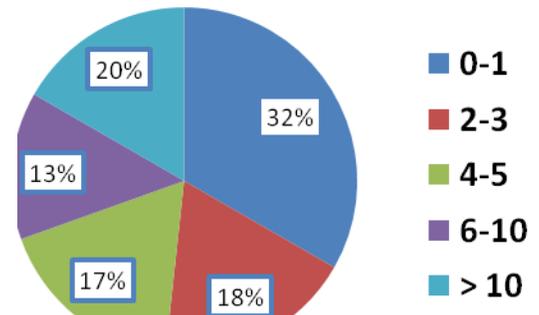
**COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD EN AÑOS**

a)

0-1	58 (32%)
2-3	32 (18%)
4-5	31 (17%)
6-10	24 (13%)
>10	36 (20%)

**DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD**

b)



c)

**CANTIDAD DE AMILOIDE**

**Duración de la enfermedad**

	Escaso	Moderado	Abundante
0-1	14 (24%)	12 (21%)	32 (55%)
2-3	2 (6%)	11 (34%)	19 (59%)
4-5	2 (6%)	10 (32%)	19 (61%)
6-10	5 (21%)	3 (13%)	16 (67%)
> 10	9 (25%)	5 (14%)	22 (61%)

En relación a cómo se comporta la ACPL con respecto al tiempo de duración de la misma, observamos que la mayoría de los pacientes acudieron a consulta por presentar la patología en un estadio agudo. Así también podemos observar que mientras más crónica es la enfermedad mayor es la cantidad de amiloide que presenta

*Título: Comportamiento de la ACPL\* con respecto al tiempo de la enfermedad*

*a) Tabla de intervalos con su respectivo número de casos y porcentajes del tiempo de duración de la enfermedad*

*b) Gráfico circular de los intervalos de tiempo con su respectivo porcentaje*

*c) Tabla que indica la relación entre el tiempo de duración de la enfermedad y la cantidad de amiloide*

*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hospital Luis Vernaza (2005-2010)*

*Autor: Ing. Mauricio Rosero R.- Dra. Ma. Eugenia Seminario V.*

*\*ACPL: Amiloidosis cutánea primaria localizada*

## **8. ANALISIS DE DATOS Y RESULTADOS**

El presente estudio muestra que la ACPL en los enfermos de consulta externa del Departamento de Dermatología del Hospital “Luis Vernaza” de la ciudad de Guayaquil desde el 2005-2010, representa un 3% del total de las consultas dermatológicas atendidas en este centro asistencial, datos similares a trabajos previos donde indican que la amiloidosis cutánea primitiva correspondía al 3.6% de los pacientes de consulta externa. <sup>51</sup>

El trabajo muestra información que concuerda – en parte – con los reportes de varios autores. Por ejemplo, una población afectada con edad promedio entre los 21-60 años, similar a la bibliografía. <sup>45, 29</sup>

En la mayoría de series de este estudio, las mujeres superan a los hombres en una proporción de 3:1. <sup>51</sup>

En el análisis del tipo de amiloidosis observamos que la amiloidosis liquenoide es más frecuente que la amiloidosis macular, ya que de 10 pacientes con ACPL, siete fueron liquenoides y tres maculares, información que coincide con los datos expuestos en la literatura. <sup>26, 57</sup>

La investigación mostró que los pacientes con ACPL que fueron atendidos en el hospital “Luis Vernaza” en el periodo antes mencionado, presentaron

Prurito en un 87% de los casos; hallazgos similares a los reportes bibliográficos<sup>45, 57</sup>, constituyendo así el Prurito un indicador importante de ésta patología.

Los 181 pacientes con ACPL estudiados en el presente trabajo, presentaron hallazgos histopatológicos tempranos en un gran porcentaje de casos, así las variables histopatológicas epidérmicas encontradas son las siguientes, en orden de frecuencia: ortoqueratosis laminillar 92%, elongación de las crestas interpapilares en un 85%, ensanchamiento de papila en un 83%, linfocitos en la unión dermo-epidérmica en un 81%, queratinocitos apoptóticos epidérmicos en un 75%, alteración vacuolar de la interfase en un 72%, hiperqueratosis compacta en un 71%, acantosis en un 69%, hipergranulosis 61%, paraqueratosis en un 26%; las variables histopatológicas dérmicas encontradas en orden de frecuencia son: incontinencia melánica en un 99%, linfocitos perivascuales 96%, transeleminación epidérmica de pigmento en un 81%, queratinocitos apoptóticos en el estrato córneo (disqueratinocitos) 72%, espacios de clivaje dermo-epidérmico 22%, linfocitos intersticiales 15%, datos que concuerdan con otros estudios realizados anteriormente.<sup>19, 39</sup> Éstos cambios encontrados, forman parte de lo que denominamos dermatitis de interfase de tipo vacuolar, por lo que la ACPL puede ser considerada dentro del grupo de dermatosis caracterizadas por una reacción liquenoide tisular; en la que la inflamación puede jugar un papel clave en la mediación de éstos desórdenes.<sup>19, 39</sup>

De éstas variables las que nos podrían indicar un patrón inflamatorio a mas de los linfocitos perivasculares e intersticiales son: Queratinocitos apoptóticos 73%, Alteración vacuolar de la interfase 72%, Transeliminación de pigmento 81%, Incontinencia melánica 99%, Disqueratinocitos 72%.

Como podemos observar la incontinencia melánica se presenta en un 99%, siendo ésta tan importante o frecuente en la ACPL, que no sirve para discernir si tiene proporcionalidad; así también tanto la transeliminación epidérmica como la presencia de disqueratinocitos representan el 81%, valores muy representativos puesto que se presentan en un porcentaje similar al ensanchamiento de papila 83%, que tiene un valor P de 0.000, lo que nos permite decir que si encontramos estas dos variables mencionadas en una placa de ACPL serían igual de representativas al momento de diagnosticar dicha patología; en un porcentaje menor pero igual característico, se encuentran las variables de queratinocitos apoptóticos 73% y alteración vacuolar de la interfase 72%, valores bastante distintivos, que nos ayudarían a diagnosticar tempranamente la ACPL y también nos invitan a pensar de que dicha patología tiene un componente inflamatorio importante en su génesis.

En la tabla 7-5 al comparar estadísticamente la presencia de las variables histopatológicas que denotan un proceso inflamatorio o dermatitis de interfase, con la cantidad de amiloide, observamos que la cantidad de amiloide es proporcional a la presencia de queratinocitos apoptóticos, así cuando los

queratinocitos apoptóticos son abundantes, la cantidad de amiloide es mayor y eso es estadísticamente representativo. Sin embargo la ausencia de significancia estadística entre el resto de variables no exime el hecho de que éstas variables no sean concluyentes o por lo menos representativas al momento de diagnosticar ACPL, ya que su presencia porcentual es significativa en presencia de amiloide. La evidencia de ésta variable nos permitirían entonces, diagnosticar de forma temprana ésta patología pese a la ausencia de amiloide en sí.

Si bien no se encontró evidencia estadísticamente significativa entre la relación de variables histopatológicas que denotan un patrón inflamatorio y el tipo de amiloidosis, no podemos decir que éstas variables no son representativas y predictivas de ésta enfermedad, puesto que están presentes en un alto porcentaje, y quizá los resultados con un valor P negativo se deban a la muestra de pacientes estudiados o puede ser también debido a la manera de validar cada variable de estudio en el momento de realizar la escala de recolección de datos. Observamos también que existe un comportamiento similar de éstas variables en los dos grupos de amiloidosis aquí estudiadas.

En la relación entre cantidad de amiloide y tipo de amiloidosis no existe diferencia mayor en la presencia de amiloide en mayor o menor cantidad en los dos tipos de amiloidosis estudiadas, datos que no coinciden con la literatura <sup>12</sup>, donde la cantidad de amiloide encontrada generalmente es mayor en el tipo

liquenoide. En este caso considero que la escala utilizada para medir la cantidad de amiloide está afectando las conclusiones.

El análisis combinado de las variables de interfase con prurito, observamos significancia estadística entre la alteración vacuolar de interfase y prurito con (valor  $P < 0.05$ ); lo que concuerda con los datos de la literatura que sugieren que el prurito sería el responsable, en la mayoría de los casos de ACPL, del daño vacuolar de la membrana basal. Además al combinar las variables prurito y queratinocitos apoptóticos en el estrato córneo (Disqueratinocitos: término propuesto por la autora), pudimos observar también su significancia estadística (valor  $P < 0.1$ ); con todos éstos datos se concluye que el prurito es un factor primordial en la fisiopatología de la ACPL. <sup>15, 62</sup> Pero consideramos que la ACPL es un trastorno inflamatorio donde el prurito es un síntoma más de la enfermedad no necesariamente el responsable de la misma, información compartida por otros autores. <sup>19, 39</sup>

En relación a cómo se comporta la ACPL con respecto al tiempo de duración de la misma, observamos que la mayoría de los pacientes acudieron a consulta por presentar la patología en un estadio agudo. Así también podemos observar que mientras más crónica es la enfermedad mayor es la cantidad de amiloide que presenta, datos que podemos observar en la tabla 7-9, y que además concuerdan con la bibliografía. <sup>39</sup>

## 9. CONCLUSIONES

A partir de los resultados presentados se concluye lo siguiente:

Nuestro estudio representa el mayor número de casos de ACPL en la que se trata de observar las diferentes variables histopatológicas para llegar a un diagnóstico precoz sin necesidad de otros requerimientos, utilizando microscopía óptica con tinciones rutinarias como la de Hematoxilina-Eosina.

La ACPL es una dermatosis de extraordinaria frecuencia en las costas ecuatorianas, representando el 3% de los enfermos en la consulta externa del departamento de Dermatología del “Hospital Luis Vernaza” de la ciudad de Guayaquil, en el periodo 2005-2010.

Parece ser que la sustancia amiloide en las amiloidosis cutáneas primarias localizadas deriva de la necrosis de queratinocitos epidérmicos de las capas basales de la epidermis, probablemente como resultado del rascado crónico por el prurito, sin embargo creemos que el prurito es un síntoma más de esta enfermedad de índole inflamatorio.

Las variables que consideramos útiles para el diagnóstico temprano y que además nos hacen pensar en que esta enfermedad no solo es de depósito sino que tiene un componente inflamatorio importante a más de la presencia del infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial son los queratinocitos apoptóticos, la alteración vacuolar de la interfase, la transeliminación

epidérmica de pigmento y la presencia de queratinocitos apoptóticos en el estrato córneo llamados también “disqueratinocitos” en la hoja de recolección de datos, variables tan importantes como la presencia de amiloide en la dermis papilar y el ensanchamiento de papila.

## 10. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

- Respecto al trabajo realizado, es necesario decir que una de las limitantes evidenciadas es su carácter subjetivo ya que es observador dependiente, y pese a la gran experiencia y profesionalismo de los médicos encargados de revisar las biopsias cutáneas, cada uno tiene sus propias observaciones.
- Es necesario estimular el desarrollo de estudios de intervención en la comunidad para que se promueva la asistencia de la población general a la consulta médica especializada ante la evidencia de cualquier enfermedad dermatológica, a fin de evitar errores diagnósticos, tratamientos inefectivos y sus consecuentes complicaciones.
- Necesitamos desarrollar programas educativos dirigidos a la comunidad en general para que se conozcan los beneficios de una biopsia cutánea oportuna y así disminuir el número de casos de diagnósticos errados e iniciar una terapéutica eficaz.
- La visualización de variables como alteración vacuolar de la interfase, queratinocitos apoptóticos, transeliminación epidérmica de pigmento y disqueratinocitos; en una placa con tinción básica de Hematoxilina-Eosina nos permitiría de forma temprana llegar a un diagnóstico certero de esta patología.

- El enfocar a la ACPL como una enfermedad inflamatoria y no solo de depósito, nos permitiría realizar un plan terapéutico enfocado a su causa, proporcionándonos mejores resultados.
- Por lo que se recomienda protocolizar éstas variables como indicadores tempranas de ACPL.
- Dicho estudio es la base para estudios posteriores por lo que lo recomendamos como tal para futuros proyectos.
- El término Disqueratinocitos no es el adecuado para nombrar a los queratinocitos apoptóticos en el estrato córneo por lo que no se recomienda difundir su uso.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Domínguez M, Valero JA, Jiménez JF, Martínez R, Medina M. Amiloidosis primaria localizada en glánde peneano caso clínico y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp.* 2007; 31(2):168-171.
- 2 Ollague JM., Amiloidosis Cutánea Primitiva [Internet]. 1997 [N. del T.: en español [citado 3 de mayo 1997]; [aprox. 1 p.] Disponible en: [www.med.ucv.ve/RondonLugo/capitulo104](http://www.med.ucv.ve/RondonLugo/capitulo104).
- 3 Feito M, García J, Pagán B, Mariño A, Vidaurrázaga C, Díaz RM, et al. Amiloidosis cutánea primaria localizada nodular con patrón diseminado *Actas Dermosifiliográficas.* 2008; 99:648-52.
- 4 Salim T, Shenoj SD, Balachandran C, Vandana Rai Mehta. Lichen amyloidosis: A study of clinical, histopathologic and immunofluorescence findings in 30 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71:166-9.
- 5 Yoshida A, Takahashi K, Tagami H, Akasaka T. Lichen amyloidosis induced on the upper back by long-term friction with a nylon towel. *J Dermatol.* 2009 Jan; 36(1):56-59.
- 6 Steciuk A, Domp Martin A, Troussard X, Verneuil L, Macro M, Comoz F, et al. Cutaneous amyloidosis and possible association with systemic amyloidosis. *International Journal of Dermatology* 2002; 41: 127-132.
- 7 Hintner H, Breathnach SM. Amyloid P components in normal human skin and skin with lesions. *Hautarzt.* 1988 Nov; 39(11):712-6.

- 8 Merlini G, Bellotti V. Mechanisms of disease Molecular Mechanisms of Amyloidosis N Engl. J Med 2003; 349:583-96.
- 9 García S, Millares R. Amiloidosis queratinocítica pigmentaria. Presentación de un Caso. Procede del VI congreso virtual Iberoamericano de Anatomía patológica 2004 Marzo [Internet]. [N. del T.: en español], [citado 4 Marzo 2004]; [aprox. 5 p.] Disponible en: <http://conganat.uninet.edu>, Consultado el 16/12/2010.
- 10 Di Prisco J. Estudio histoquímico de ocho casos de amiloidosis cutánea poco frecuentes. Instituto de Investigaciones Científicas Universidad Central de Venezuela. Hospital Universitario.1962,147-159.
- 11 Kumakiri M, Hashimoto K. Histogenesis of primary localized cutaneous amyloidosis: sequential change of epidermal keratinocytes to amyloid via filamentous degeneration. J Invest Dermatol. 1979 Aug; 73(2):150-62.
- 12 Yang M, Li IF, Chang JM. Histopathological findings of primary cutaneous lichenoid and macular amiloidosis. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2009 Feb; 31(1):31-3.
- 13 Macdonald DM, Black MM, Ramnarain N. Immunofluorescence studies in primary localized cutaneous amiloidosis. Br J Dermatol. 1977 Jun; 96(6):635-41.
- 14 Habermann MC, Montenegro MR. Primary cutaneous amyloidosis: clinical, laboratorial and histopathological study of 25 cases. Identification of

- gammaglobulins and C3 in the lesions by immunofluorescence. *Dermatologica*. 1980; 160(4):240-8.
- 15 Lee D-D, Lin M-W, Chen I-C, Huang C-Y, Liu M-T, Wang C-R, et al. Genome-wide scan identifies a susceptibility locus for familial primary cutaneous amyloidosis on chromosome 5p13.1-q11.2 *British Journal of Dermatology* 2006;155, pp.1201–1208.
  - 16 Tanakara A, Arita K, Lai-Cheong J, Palisson F, Hide M, McGrath J. New insight into mechanisms of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis *British Journal of Dermatology* 2009; 161, pp1217–1224.
  - 17 Herrera E, Bosch R.J, Mantilla A. Amiloidosis maculosa *Dermatología: Correlación clínico-patológica* pp. 41-44.
  - 18 Di Prisco J, Campo I, Gómez, LC. Formas poco frecuentes de amiloidosis cutánea, Servicio de Dermatología del Hospital Universitario. Caracas. pp. 43-59.
  - 19 Requena L. Liquen Amiloideo, Tema 80 *Dermatología: Correlación clínico-patológica* pp. 326-329.
  - 20 Al-Ratrout JT, Satti, MB. Primary localized cutaneous amyloidosis: a clinicopathologic study from Saudi Arabia. *Int J Dermatol*. 1997 Jun; 36(6):428-34.

- 21 Noren P, Westermark P, Cornwell GG, Murdoch W. Immunofluorescence and histochemical studies of localized cutaneous amyloidosis Br J Dermatol. 1983 Mar; 108(3):277-85.
- 22 Seau Tak Cheung, Madhavi B, Maheshwari MBBS, Chin Y, Tan MBBS. Notes y Comments: A comparative study of two Congo red stain for detection of primary cutaneous amyloidosis. L Am Acad Dermatol. 2006; 55(2):363-364.
- 23 Wang WJ, Chang YT, Huang CY, Lee DD. Clinical and histopathological characteristics of primary cutaneous amyloidosis in 794 Chinese patients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 2001 Feb; 64(2):101-7.
- 24 Black MM. The role of the epidermis in the histopathogenesis of lichen amyloidosis: histochemical correlations. Br J Dermatol 1971; 85: 524-520.
- 25 Babilas P, Fiebig BS, Aslanidis C, Hansen J, Rocken C, Schroeder J, et al. Identification of an oncostatin M receptor mutation associated with familial primary cutaneous Amiloidosis. British Journal of Dermatology 2009; 161: 944–947.
- 26 Franklin E. Amyloid and Amyloiosis of the skin. Journal of investigative Dermatology, 1976 Vol. 67. N 3:451-456.
- 27 Porto J, Cardoso H, Venacio I. Presence of an atypical serum globulin in localized cutaneous amyloidosis. Journal of Investigate Dermatology. Brazil 1960, Abril 20: 169-171.

- 28 Hashimoto K, Gross B, Lever W. Lichen amyloidosis histochemical and electron microscopic studies. The journal of investigative dermatology U.S.A, 1965. Vol. 45 n3:204-218.
- 29 Carvajal L. Amiloidosis cutánea primitiva. Clínica e histopatología. Su incidencia en Ecuador. Cromograf.1975.
- 30 Torres M, Castillo A. Amiloidosis Queratinocítica pigmentada vs Dermatitis Cenicienta y Pigmentación idiopática macular eruptiva. Gaceta Dermatológica Ecuatoriana. 1999 Junio(2) N1.
- 31 Gutierrez V. Enfermedades dermatológicas y su impacto en las estadísticas de la consulta externa. Estudio en el Hospital Luis Vernaza. [disertación] 2008. {N. del T.: En español: [tesis]}
- 32 Carvajal L. Las Amiloidosis. Medicina Cutánea Iberolatinoamericana 1988 Vol. XVI: 115-123.
- 33 Lin M-W, Lee D-D, Lin C-H, Huang C-Y, Wong C-K, Chang Y-T, et al. Suggestive linkage of familial primary cutaneous amyloidosis to a locus on chromosome 1q23. British Association of Dermatology 2005 152:29-36.
- 34 Kobayashi H, Hashimoto K. Amyloidogenesis in Organ-Limited Cutaneous Amyloidosis: An Antigenic Identity between Epidermal Keratin and Skin Amyloide. The Journal of Investigative Dermatology.1983 Vol.80 N.1: 66-72.

- 35 Kumakiri M, Hashimoto K, Tsukinaga I, Kimura T, Miura Y. Presence of Basal Lamina-like Substance with Anchoring Fibrils within the Amyloid Deposit of Primary Localized Cutaneous Amyloidosis. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1983 Vol. 81 N.2: 153-157.
- 36 Hashimoto K. Progress on Cutaneous Amyloidoses. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1984 Vol. 82 N.1:1-3.
- 37 Hintner H Neises G, Lawley T. Immunologic Properties of Enzymatically Degraded Human Keratin Intermediate Filaments. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1985. Vol.84 N.2: 108-113.
- 38 Mukai H, Eto H, Nishiyama S, Hashimoto K. Differential Staining of Skin-Limited Amyloid and Colloid Bodies with Immunofluorescence after pretreatments. *The Journal of Investigative Dermatology* 1988. Vol.90 N.4: 520-525.
- 39 Kibbi AG, Rubeiz NG, Zaynoun ST, Kurban AK. Primary Localized Cutaneous Amyloidosis. *International Journal of Dermatology* 1992. (31), N.2.
- 40 Horiguchi Y, Fine JD, Leigh IM, Yoshiki T, Ueda M, Imamura S. Lamina Densa Malformation Involved in Histogenesis of Primary Localized Cutaneous Amyloidosis. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1992. Vol.99 N.1:12-18.

- 41 Dahlback K, Wulf HC, Dahlback B. Vitronectin in Mouse Skin: Immunohistochemical Demonstration of its Association with Cutaneous Amyloid. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1993. Vol.100 N.2:166-170.
- 42 Weedon David. *Amyloidosis En su: Skin Pathology*, second edition. Australia. May 2002. Cap.14p 429-433.
- 43 Furumoto H, Shimizu T, Asagami Ch, Muto M, Takahashi M, Hashii Y, et al. Apolipoprotein E is Present in Primary Localized Cutaneous Amyloidosis. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1998 Vol. 111, No. 3: 417-421.
- 44 Furumoto H, Shimizu T, Muto M, Hashimoto Y, Nakamura K. Apolipoprotein E4 is Associated with Primary Localized Cutaneous Amyloidosis. *Letters to the Editor the Society for Investigative Dermatology*. 2002. Vol. 119. No 2. Pp 532-533.
- 45 Rasi A, Khatami A, Javaheri SM. Macular amyloidosis: An assessment of prevalence, sex, and age. *International Journal of Dermatology* 2004, 43, 898-899.
- 46 Arita K, South A, Hans-Filho G, Sakuma T-H, Cheong J, Clements S, et al. Oncostatin M receptor-beta mutations underlie familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Am J Hum Genet* 2008; 82:73-80.

- 47 NBCI Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Oncostatin M (OMSb).MIM: 601743 Copyright (c). 1966-2010 Johns Hopkins University. (N. del T.: En español: consultado el 14-11- 2010]. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
- 48 Fernandez-Flores A. Comparative study of Congo red fluorescence and immunohistochemistry in cutaneous amyloidosis. Rom J Morphol Embryol. 2010; 51(4):683-6.
- 49 Chang YT, Liu HN, Wong CK, Chow KC, Chen KY. Detection of Epstein-Barr virus in primary cutaneous amyloidosis. The British Journal of Dermatology 1997; 136(6):823-6.
- 50 Drago F, Ranieri E, Pastorino A, Casazza S, Crovato F, Rebora A. Epstein-Barr virus-related primary cutaneous amyloidosis. Successful treatment with acyclovir and interferon-alpha. British Journal of Dermatology. 1996. Vol. 134 No. 1. 170-174. Article first published online: 28 JUN 2008.
- 51 Carvajal L. Amiloidosis Cutánea Primitiva Clínica e Histopatología Su incidencia en el Ecuador. Medicina Cutánea Ibero-latinoamericana Vol. VIII: 1-10.1980: 43-50.

- 52 Dahdah MJ, Kurban M, Kibbi AG, Ghosn S. Primary localized cutaneous amyloidosis: a sign of immune dysregulation. *International Journal of Dermatology* 2009, 48, 419-421.
- 53 Sakuma T, Hans-Filho G, Arita K, Odashiro M, Odashiro D, Hans N, et al. Familial Primary Localized Cutaneous Amyloidosis in Brazil. *Archive of Dermatology* 2009; 145(6): 695-699.
- 54 Hintner H, Booker J, Ashworth J, Aubock J, Pepys M, Breathnach SM. Amyloid P Component Binds to Keratin Bodies in Human Skin and to Isolated Keratin Filament Aggregates In Vitro. *The Journal of Investigative Dermatology* July 1988. Vol. 91 num. 1.
- 55 Ramírez- Santos A, Labandeira J, Monteagudo B, Toribio J. Lichen Amyloidosis Without Itching Indicates That it is Not Secondary to Chronic Scratching. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 561-562.
- 56 Sezer E, Erbil AH, Koseoglu RA, Filiz N, Kurumlu Z. Successful treatment of lichen amyloidosis with cryosurgery. *Gülhane Týp Dergisi* 2006; 48: 112-114.
- 57 Fuenzalida H, Valenzuela F, Segovia L. Pápulas céreas en la cara anterior de las piernas. *Revista Piel*. 2008; 23(4):198-200.

- 58 Behr F, Levine N, Bangert J. Lichen Amyloidosis Associated With Atopic Dermatitis Arch Dermatol. May 2001 Vol.137.
- 59 Jhingan A, Lee JSS, Kumarasinghe SPW. Lichen amyloidosis in an unusual location. Singapore Med J 2007; 48(6):165–167.
- 60 Cárdenas R., Valdés M. Dermatosis Liquenoide. Revista Chilena de Dermatología, 2010. Volumen 23 N° 1.
- 61 Ollague W. Primary Cutaneous Amyloidosis. International Journal of Dermatology 1987, 26(2): 135.
- 62 De Luca D, Enz P, Galimberti A, Ricardo L. Pápulas pruriginosas en las piernas Rev. Hosp. Ital. Buenos Aires junio 2010. Vol. 30 N° 1.

## 15 ANEXOS

### Anexo 1: Formulario de recolección de información

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS			
Paciente No: _____			
Nombre: _____		Edad: _____	
Sexo: F      M      Ocupación: _____			
Antecedentes familiares: _____			
<p>Amiloidosis:      Liquenoide      Macular      Bifasica</p> <p>Localización: _____</p> <p>Distribución: _____</p> <p>Origen: _____</p> <p>Duración en enfermedad: _____</p> <p>Prurito:            SI      NO</p>			
VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS			
1. Cantidad amiloide:	Escaso	Moderado	Abundante
2. Ensanchamiento papilar:	No	Sí	
3. Transeliminación epidérmica:	Ausente	Presente	
4. Incontinencia melánica:	Ausente	Escaso	Abundante
5. Linfocitos Unión dermoepidérmica:	Ausencia de exocitosis Exocitosis eventual de linfocitos Eboramiento focal de la UDE Eboramiento difuso de la UDE		
6. Linfocitos Perivascular:	Ausente	Escasos	Abundantes
7. Linfocitos Intersticiales:	Ausente	Escasos	Abundantes
8. Acantosis:	Ausente	Presente	
9. Elongación de crestas interpapilares:	Ausente	Roma	Punta
10. Hiperplasia Pseudoepiteliomatosa:	No	Sí	
11. Hipergranulosis:	Ausente	Presente	
12. Hiperqueratosis compacta:	Ausente	Presente	
13. Hiperqueratosis concéntrica al pigmento:	No	Sí	
14. Paraqueratosis:	Ausente	Eventual	Elongada
	Confluente		
15. Orqueratosis laminar:	No	Sí	
16. Espacios de diátrix dermoepidérmica:	Ausente	Presente	
17. Queratinocitos apoptóticos epidérmicos:	Ausente	Eventuales	Frecuentes
18. Queratinocitos necróticos dérmicos:	Ausentes	Presentes	
19. Alteración vascular interfase:	Ausente	Eventual	Frecuente

