

# Patologías cutáneas asociadas a gammopatías monoclonales: ¿qué sabemos hasta ahora?

RODRIGO MEZA-ROMERO<sup>1</sup>, ROMINA ANDINO<sup>1</sup>, PATRICIO ROJAS<sup>2</sup>,  
SEBASTIÁN VARGAS<sup>3</sup>, JOAQUÍN JEREZ<sup>3</sup>

## Dermatological manifestations of monoclonal gammopathies

*Monoclonal gammopathies of uncertain significance (MGUS) correspond to pre-malignant hematological disorders characterized by the production of a monoclonal protein and infiltration of less than 10% of the bone marrow by plasma cells. Its importance lies in the risk of progression to malignant disorders and in the association with different renal, neurological and skin manifestations. There are pathophysiological mechanisms that support a causal relationship between monoclonal gammopathies (MGs) and different skin diseases, such as type I cryoglobulinemia (CG), primary systemic amyloidosis (PSA) or necrobiotic xanthogranuloma (NXG). However, there is a group of skin diseases associated with MGs whose pathogenesis has not been elucidated. In this context, the role of the dermatologist is crucial in the suspicion of different haematological disorders based on skin manifestations and in the multidisciplinary treatment of these patients. In this article, we carry out an exhaustive review of the literature published in this area and propose a screening algorithm for MGs in patients with specific skin diseases.*

(Rev Med Chile 2021; 149: 747-757)

**Key words:** Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance; Paraproteinemias; Skin Diseases.

Las gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI) se definen como trastornos premalignos de células plasmáticas caracterizados por<sup>1</sup>: a) Presencia de una proteína monoclonal y; b) Plasmocitos representando menos de 10% de las células en médula ósea. Es una patología frecuente, con prevalencia estimada en personas sobre 50 años en torno a 3%<sup>2</sup>. Inicialmente, su importancia residía en el potencial para progresar a distintos tipos de trastornos malignos, principalmente mieloma múltiple (MM) y algunos tipos de linfomas, con riesgo estimado en torno a 1-2% anual<sup>3</sup>. Sin embargo, una serie de trastornos se han asociado con la presencia de una GMSI de base, inclusive con

daño de órganos por depósito del componente monoclonal, configurando un subtipo dentro de las GMSI denominadas gammopatías monoclonales de significado tisular. Dentro de ellas, las más ampliamente descritas son las gammopatías monoclonales de significado renal (GMSR) y significado neurológico (GMSN)<sup>4</sup>.

A lo largo de los años, se han descrito diferentes asociaciones entre gammopatías monoclonales (GMs) y patologías cutáneas. Para un grupo de dermatopatías se ha propuesto un mecanismo por el cual la gammapatía monoclonal (GM) produciría las manifestaciones cutáneas; sin embargo, para otro grupo aún no se ha dilucidado. Los mecanismos fisiopatológicos descritos son<sup>5,6</sup>:

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Hematología-Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Interno de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 6 de septiembre de 2020, aceptado el 23 de noviembre de 2021.

Correspondencia a:

Joaquín Jerez

Diagonal Paraguay 362, Santiago, Región Metropolitana, Chile.

jjerez@uc.cl

1. Depósito de inmunoglobulinas (Igs) (intravascular y extravascular).
2. Actividad biológica de las Igs.
3. Mediadores inflamatorios.

En este artículo realizamos una revisión bibliográfica acuciosa de las diferentes dermatopatías asociadas a GMs y el mecanismo fisiopatológico por el que se producen (Tabla 1).

### Mecanismos fisiopatológicos

#### Depósito de Igs

El prototipo de dermatopatía causada por depósito vascular de Igs es la crioglobulinemia (CG) tipo 1 o monoclonal<sup>5</sup>. Las crioglobulinas son IgG o IgM que precipitan con el frío y solubilizan al aumentar la temperatura. En el caso de la CG tipo 1, las crioglobulinas son resultado de una proliferación monoclonal de células plasmáticas. En más de 90% de los casos se logra identificar un trastorno hematológico subyacente<sup>7</sup>, más comúnmente GMSI, MM, macroglobulinemia de Waldenström (MW) y leucemia linfocítica crónica (LLC). Su principal mecanismo fisiopatológico es el depósito intravascular de Igs que produce vasculopatía trombótica. Este puede sumarse a hiperviscosidad sanguínea en pacientes con una alta concentración de proteínas<sup>8</sup>. Estos fenómenos se traducen clínicamente en úlceras cutáneas y púrpura retiforme no inflamatorio, es decir, púrpura con necrosis

reticular, serpiginosa o estrellada de las lesiones, predominantemente en zonas acrales (ej. pabellones auriculares, nariz, dedos) o expuestas al frío. Otras manifestaciones cutáneas son fenómeno de Raynaud secundario y urticaria por frío<sup>7,9</sup>. Por otro lado, el tipo de Ig se asocia a fenotipos distintos de CG tipo 1, de tal forma que la variante IgG presenta mayor compromiso cutáneo y renal, mientras que la variante IgM mayor neuropatía periférica<sup>9</sup>. La histopatología de las lesiones en piel se caracteriza por vasos trombosados en la dermis papilar, sin signos de vasculitis leucocitoclástica asociada. En su contraparte, las CG tipo 2 (mixta) y 3 (policlonal) producen vasculitis leucocitoclástica mediada por complejos inmunes, y se asocian principalmente a virus de la hepatitis C (VHC) y enfermedades autoinmunes, respectivamente<sup>5,10</sup>.

El eritema *elevatum diutinum* (EED), o eritema elevado y persistente, es una patología cutánea poco frecuente, caracterizada por el desarrollo de vasculitis leucocitoclástica que resuelve en un promedio de 5-10 años<sup>11</sup>. Dentro de sus asociaciones, se encuentran trastornos hematológicos como GM IgA<sup>12</sup>, cuyos anticuerpos forman complejos inmunes circulantes que se depositan en vasos dérmicos, desencadenando vasculitis leucocitoclástica por activación del complemento. Clínicamente, se caracteriza por pápulas, placas o nódulos eritemato-café o violáceos, asintomáticos, localizados en superficies extensoras, acrales, periarticulares, genitales, axilas y glúteos (Figuras 1a y 1b). El compromiso extracutáneo es infrecuente, excepto

**Tabla 1. Clasificación de las diferentes dermatopatías asociadas a gammopatías monoclonales según el mecanismo fisiopatológico por el que se producen**

Depósito vascular de Igs	Depósito extravascular de Igs	Actividad biológica de las Igs	Mediadores inflamatorios
Crioglobulinemia tipo 1	Amiloidosis Sistémica Primaria	Xantogranuloma Necrobiótico	Síndrome de Schnitzler
Eritema Elevatum Diutinum	Macroglobulinemia de Waldenström	Xantomas Planos Difusos Normolipémicos	POEMS
	Espículas Hiperqueratósicas Foliculares	Angioedema adquirido con C1-Inhibidor bajo	
	Pénfigo IgA	Xantodermia	
	Cutis Laxa Adquirida		

Igs: Inmunoglobulinas, POEMS: *Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes* (Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Proteína monoclonal, Cambios cutáneos), C1: Fracción 1 del Complemento, IgA: Inmunoglobulina A. Adaptado de Lipsker et al.<sup>5</sup>.



**Figura 1.** a) Pápulas y placas eritemato-violáceas en dorso de mano y periarticulares; b) Parche eritemato-violáceo en cara anterior de muslo y nódulo costroso azulado en rodilla; c) Infiltrado inflamatorio nodular en dermis, con linfocitos y neutrófilos en la pared de los vasos superficiales, leucocitoclasia y extravasación focal de eritrocitos (Hematoxilina & Eosina 20x). Imágenes clínicas e histopatológicas proporcionadas por el Dr. Cristián Vera Kellet.

por el desarrollo de artralgias y compromiso ocular como uveítis, escleritis, queratolisis autoinmune o queratitis periférica<sup>13</sup>. A la histopatología, se caracteriza por vasculitis leucocitoclástica, infiltrado inflamatorio neutrofílico y depósito dérmico de fibrina, a lo que se suma, con el paso del tiempo, una proliferación de histiocitos, células fusiformes y fibrosis de la dermis (Figura 1c)<sup>11</sup>. El estudio de inmunofluorescencia directa (IFD) puede ser positivo para fibrina, complemento o Igs (IgA, IgG o IgM).

Las entidades características que se producen por depósito extravascular de Igs son la amiloidosis y la MW. La amiloidosis corresponde a un grupo de enfermedades caracterizadas por depósito tisular de amiloide, que es un material

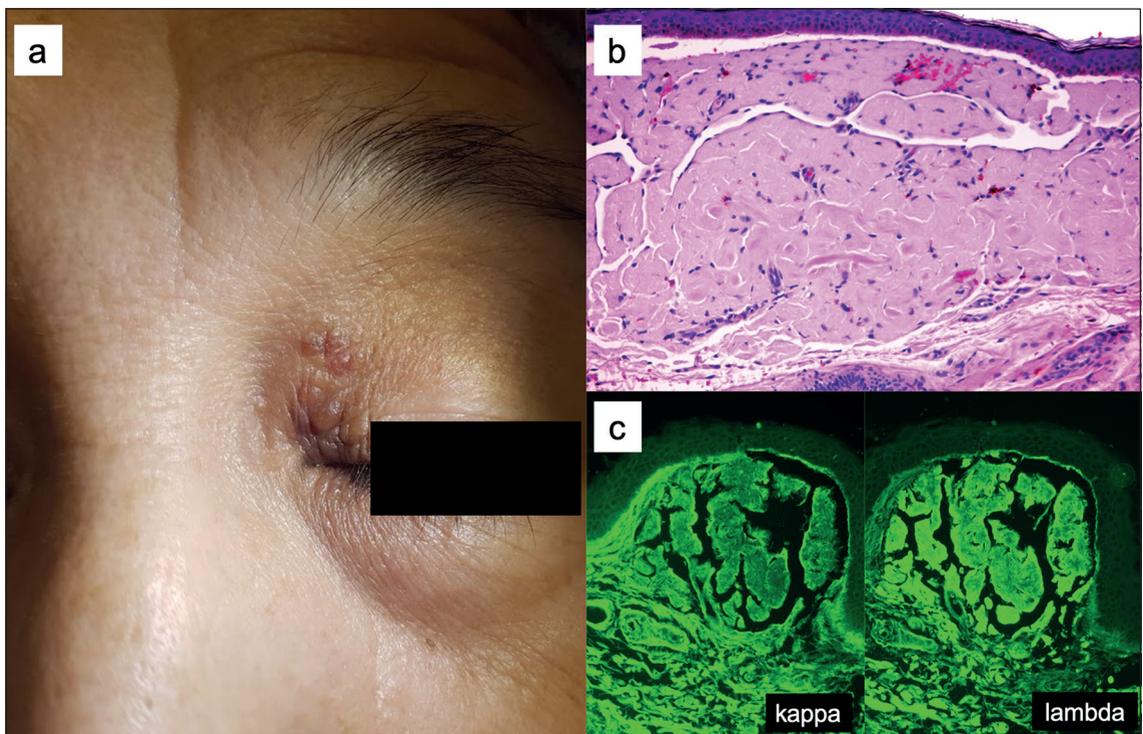
fibrilar proteico insoluble en los tejidos<sup>6,14</sup>. Puede estar formado por distintos tipos de proteínas que comparten una configuración característica en hoja  $\beta$ -plegada, lo cual le confiere propiedades tintoriales, físicas y bioquímicas particulares. Dado los diversos orígenes del amiloide, la amiloidosis se clasifica en localizada y sistémica y, en este último caso, en primaria y secundaria. La amiloidosis sistémica primaria (ASP) es consecuencia de la producción anormal de Igs por una población clonal de células plasmáticas en la médula ósea, más comúnmente cadenas livianas (CL) lambda o kappa<sup>15</sup>. Estas se depositan en diferentes tejidos, siendo la afectación cardíaca y renal las asociadas a peor pronóstico<sup>5</sup>. Desde el punto de vista cutáneo<sup>16</sup>, la ASP se caracteriza

por púrpura no palpable equimótico asociado a trauma, fricción o Valsalva, más común en cabeza y cuello, especialmente periocular (Figura 2a). Otras manifestaciones cutáneas de la ASP son macroglosia y ampollas hemorrágicas orales, síntomas *sicca*, placas y nódulos eritematosos sin compromiso epidérmico, y endurecimiento cutáneo céreo<sup>5,6,14</sup>. El compromiso mucocutáneo se explica por depósito de amiloide en las paredes vasculares, grasa subcutánea y dermis<sup>5,17</sup>. La histopatología de las lesiones cutáneas en ASP muestra depósitos de amiloide en dermis e hipodermis en 85% de los casos<sup>15</sup>, que se observa como un material eosinófilo amorfo y “fisurado” (Figura 2b). La presencia de estos depósitos se confirma mediante tinciones especiales, como rojo Congo y tioflavina T, o IFD (Figura 2c)<sup>5</sup>. La amiloidosis nodular (AN)<sup>18</sup> es la forma menos común de amiloidosis localizada cutánea. Su depósito de amiloide está compuesto principalmente por CL (kappa, lambda o ambas), por lo que se cree que correspondería a una proliferación clonal localizada de células plasmáticas<sup>18,19</sup>. La AN ocurre en ausencia de GM en

60% de los casos<sup>20</sup>, y tiene un riesgo de progresión a amiloidosis sistémica de 1-7%<sup>21,22</sup>.

La MW o linfoma linfoplasmocítico es un trastorno linfoproliferativo de células B indolente, caracterizado por proliferación de células linfoplasmocíticas en médula ósea o en órganos linfoides secundarios, y producción monoclonal de IgM<sup>23,24</sup>. El depósito dérmico de IgM se traduce clínicamente en la aparición de pápulas eritematosas o de color piel, ocasionalmente con centro umbilicado, en zonas acrales y superficies extensoras<sup>5</sup>. La histopatología de estas lesiones muestra una dermis papilar con áreas pseudoedematosas que se correlacionan con depósitos de IgM a la IFD o inmunoelectromicroscopía. Otros mecanismos por los que la MW induce lesiones cutáneas son la CG tipo 1 y coagulopatía secundaria a la GM<sup>23,24</sup>. Esta última produce brotes recurrentes y autolimitados de púrpura no palpable petequiral, más comúnmente con afectación de extremidades inferiores y desencadenados por presión, trauma o bipedestación.

Las espículas hiperqueratósicas foliculares



**Figura 2.** a) Pápulas y placas con áreas purpúricas y xantomatosas en párpado superior medial; b) Depósito dérmico de material amorfo eosinófilo y “fisurado” (Hematoxilina & Eosina 20x); c) Inmunofluorescencia directa positiva en dermis para cadenas livianas kappa y lambda. Imágenes clínicas e histopatológicas proporcionadas por la Dra. María Constanza del Puerto Troncoso.

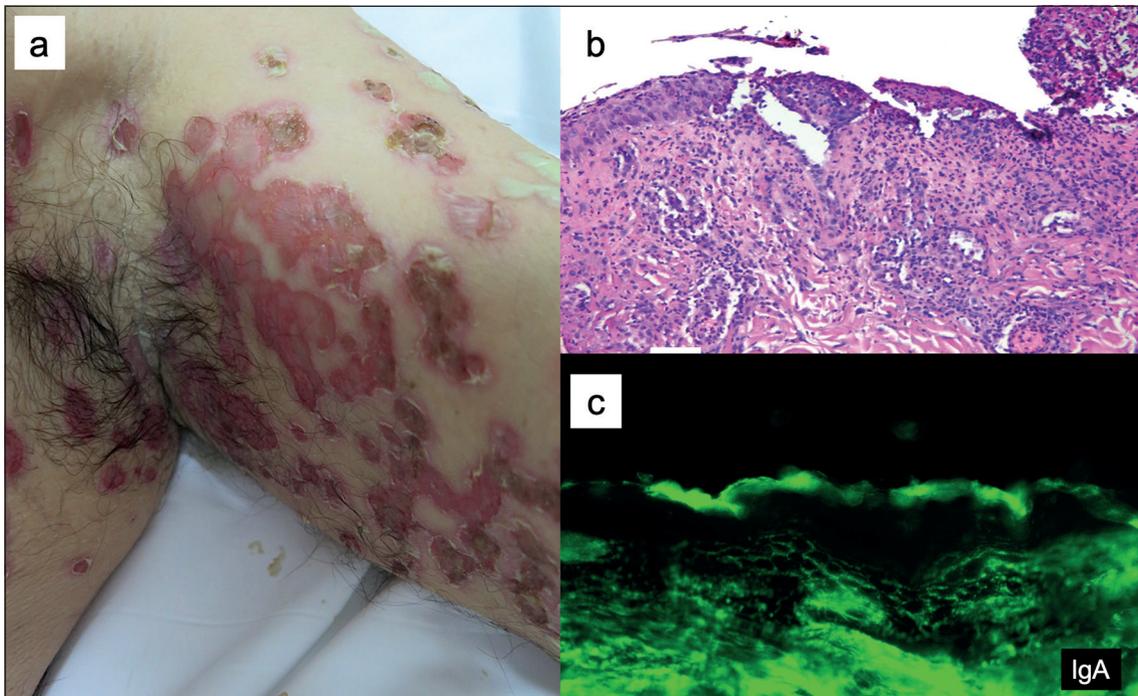


**Figura 3.** Espículas hiperqueratósicas foliculares en cara lateral de los dedos del pie. Imagen clínica proporcionadas por el Dr. Cristián Vera Kellet.

corresponden a un trastorno por depósito de Igs cuya etiopatogenia no se ha dilucidado del todo<sup>5,25</sup>. Afectan con mayor frecuencia la cara y la nariz, aunque pueden ser diseminadas (Figura 3). A la histopatología se observan tapones foliculares y material eosinófilo rodeando los queratinocitos infundibulares, que se correlaciona con una IFD positiva en patrón intercelular para la misma Ig de la GM subyacente<sup>5</sup>.

Por último, otras dermatopatías asociadas a GMs cuya etiopatogenia se cree que es por depósito extravascular de Igs son el pénfigo IgA<sup>26</sup> y la cutis laxa adquirida (CLA)<sup>27</sup>.

El pénfigo IgA se asocia con mayor frecuencia a GM IgA y MM, y clínicamente se caracteriza por pústulas o ampollas estériles no foliculares, que se rompen y evolucionan a erosiones y costras (Figura 4a). Fisiopatológicamente, se produce por anticuerpos IgA contra desmocollinas y desmogleínas, lo cual se correlaciona a la histopatología con acantólisis subcórnea o suprabasal (Figura 4b y 4c). También se ha asociado a infección por VIH, síndrome de Sjögren, enfermedad de



**Figura 4.** a) Pústulas no foliculares, ampollas erosionadas confluentes y costras en brazo y axila; b) Ampolla suprabasal parcialmente desprendida, acantolisis escasa, infiltrado inflamatorio neutrofilico intraepidérmico y escasos eosinófilos (Hematoxilina & Eosina 20x); c) Inmunofluorescencia directa positiva para Inmunoglobulina A intercelular, suprabasal. Imágenes clínicas e histopatológicas proporcionadas por la Dra. Romina Andino Navarrete.

Crohn y artritis reumatoide<sup>26</sup>. La CLA es una entidad infrecuente caracterizada por piel flácida y arrugada (Figura 5), como consecuencia de la degeneración de fibras elásticas. Rara vez se asocia a GMs, especialmente IgG y MM. En estos casos, se ha observado depósito dérmico de IgG que induce degeneración de la elastina por activación del complemento<sup>27</sup>.

### Actividad biológica de las Igs

Las GMs también pueden producir manifestaciones cutáneas secundarias a la actividad biológica de las Igs, es decir, a su capacidad para reconocer antígenos y formar complejos antígeno-anticuerpo. Este es el caso del xantogranuloma necrobiótico (XGN), xantomas planos, angioedema adquirido y xantodermia.

El XGN es un tipo de histiocitosis de células no-Langerhans, generalmente normolipémica, asociada a GMs en hasta 80% de los casos, siendo más común IgG-kappa<sup>28,29</sup>. La etiopatogenia no se conoce del todo, pero la teoría más aceptada es la formación de complejos inmunes entre Igs y lipoproteínas, con la consecuente activación del complemento y de monocitos que fagocitan lípidos derivados de lipoproteínas<sup>5,30</sup>. Este mecanismo fisiopatológico también explicaría la génesis de los xantomas planos difusos normolipémicos (XPDN) asociados a GMs<sup>31</sup>. Clínicamente, el XGN se caracteriza por pápulas, placas o nódulos de color amarillo-anaranjado, generalmente periorbitarios<sup>28</sup>. Dado que comparten una etiopatogenia en común, la mayoría de los casos de XGN y XPDN presenta hipocomplementemia con C4 bajo<sup>30-32</sup>. La histopatología del XGN se caracteriza por granulomas en empalizada, infiltrado linfoplasmocítico y zonas de necrobiosis, asociados a hendiduras de colesterol y células gigantes de Touton o cuerpo extraño<sup>28</sup>. Los XPDN, en cambio, se caracterizan por la presencia de células espumosas en dermis superior con infiltrado inflamatorio escaso o ausente<sup>33</sup>.

El angioedema adquirido con inhibidor de C1 disminuido es una entidad clasificada dentro de los angioedemas mediados por bradiquinina<sup>34</sup>. Generalmente, se presenta en individuos mayores de 40 años, asociado a linfomas B de bajo grado, especialmente de la zona marginal, GMSI y enfermedades autoinmunes<sup>35,36</sup>. En el caso de las GMSI, las Igs ejercerían la función de anticuerpos antiinhibidor de C1, con aumento



**Figura 5.** Piel flácida y arrugada en zona media de la espalda. Imagen clínica proporcionada por el Dr. Cristián Vera Kellet.

de los niveles de bradiquinina<sup>5</sup>. Clínicamente, se caracteriza por episodios recurrentes de edema mucoso o subcutáneo, asintomático, que resuelve espontáneamente en 48-72 h<sup>34-36</sup>. En los exámenes de laboratorio, encontramos el inhibidor de C1 disminuido (cualitativa o cuantitativamente), con C1q bajo y anticuerpos antiinhibidor de C1 positivos en 90% y 50% de los casos, respectivamente<sup>35</sup>.

La xantodermia es un término utilizado para referirse a la coloración amarillenta o anaranjada de la piel, cuyas principales causas son la ictericia y carotenodermia<sup>37</sup>. Sin embargo, también puede ser secundaria a GMs, especialmente MM IgG-lambda<sup>37</sup>. En estos casos, las Igs formarían complejos antígeno-anticuerpo circulantes con la vitamina B2 o riboflavina, lo cual explicaría la coloración cutánea característica<sup>5</sup>.

### Mediadores inflamatorios

Se postula que un tercer grupo de dermatopatías asociadas a GMs, serían el resultado de un aumento de los niveles circulantes de ciertas citoquinas. Sin embargo, no se ha logrado establecer con precisión el significado de la relación entre la GM y la mayor producción de mediadores inflamatorios.

El síndrome de Schnitzler (SS) es un trastorno autoinflamatorio adquirido en la adultez, poco frecuente, asociado principalmente a GM tipo IgM<sup>38-40</sup>. La fisiopatología no se conoce del todo, pero, en consecuencia, se produce un aumento de interleuquina (IL)-1 beta e IL-6<sup>38</sup>. No se tiene claridad si la GM es causa o consecuencia del SS. Clí-

nicamente se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre, artralgias, adenopatías, hepatoesplenomegalia y un exantema máculo-papular urticario-forme que dura menos de 24 h<sup>5,39</sup>. La asociación más común del SS es una GM tipo IgM-kappa, y hasta 25% de los pacientes tendrán niveles bajos de IgG e IgA<sup>40</sup>. Los exámenes de laboratorio pueden mostrar anemia, leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis, VHS y PCR elevadas, y aumento de marcadores de remodelamiento óseo anormal y de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La histopatología de las lesiones cutáneas se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos perivascular e intersticial dérmico, asociado a leucocitoclasia sin vasculitis y edema de la dermis<sup>38</sup>. La evolución es crónica, con remisiones y exacerbaciones, y puede evolucionar a MW en 23% a 10-20 años y amiloidosis sistémica secundaria<sup>38-41</sup>.

POEMS es un síndrome paraneoplásico secundario a GM o enfermedad de Castleman, cuyo acrónimo significa<sup>42</sup>: 1) P: neuropatía periférica; 2) O: organomegalia; 3) E: endocrinopatía; 4) M: gammapatía monoclonal y; 5) S: lesiones cutáneas. La presencia de GM es uno de los dos criterios diagnósticos mandatorios, y puede ser IgG-lambda, IgA-lambda o IgM-lambda. Potencialmente, puede comprometer múltiples órganos y sistemas, incluyendo la piel, cuya etiopatogenia parece ser explicada por un aumento en los niveles circulantes de VEGF e IL-6<sup>43</sup>. Las manifestaciones cutáneas son variadas, siendo las más frecuentes la hiperpigmentación y los hemangiomas glomeruloides, que pueden afectar a 47% de los pacientes<sup>42</sup>. Estos últimos son específicos de POEMS, se producirían por altos niveles

de VEGF, y se manifiestan como pápulas o placas angiomatosas múltiples, firmes, cupuliformes y diseminadas en tronco y raíz de extremidades. A la histopatología, se caracterizan por nidos de capilares sanguíneos dentro de vasos dérmicos dilatados, que recuerdan a los glomérulos renales<sup>44</sup>. Otras manifestaciones cutáneas incluyen hipertrichosis, cambios esclerodermiformes, plétora facial, acrocianosis, fenómeno de Raynaud, *flushing* y leuconiquia<sup>5</sup>.

#### *Mecanismo fisiopatológico desconocido*

En varias patologías cutáneas asociadas a GMs el mecanismo fisiopatológico aún no ha sido dilucidado<sup>5,6</sup>. Resumimos las diferentes dermatopatías con su respectiva asociación en la Tabla 2<sup>45-48</sup>.

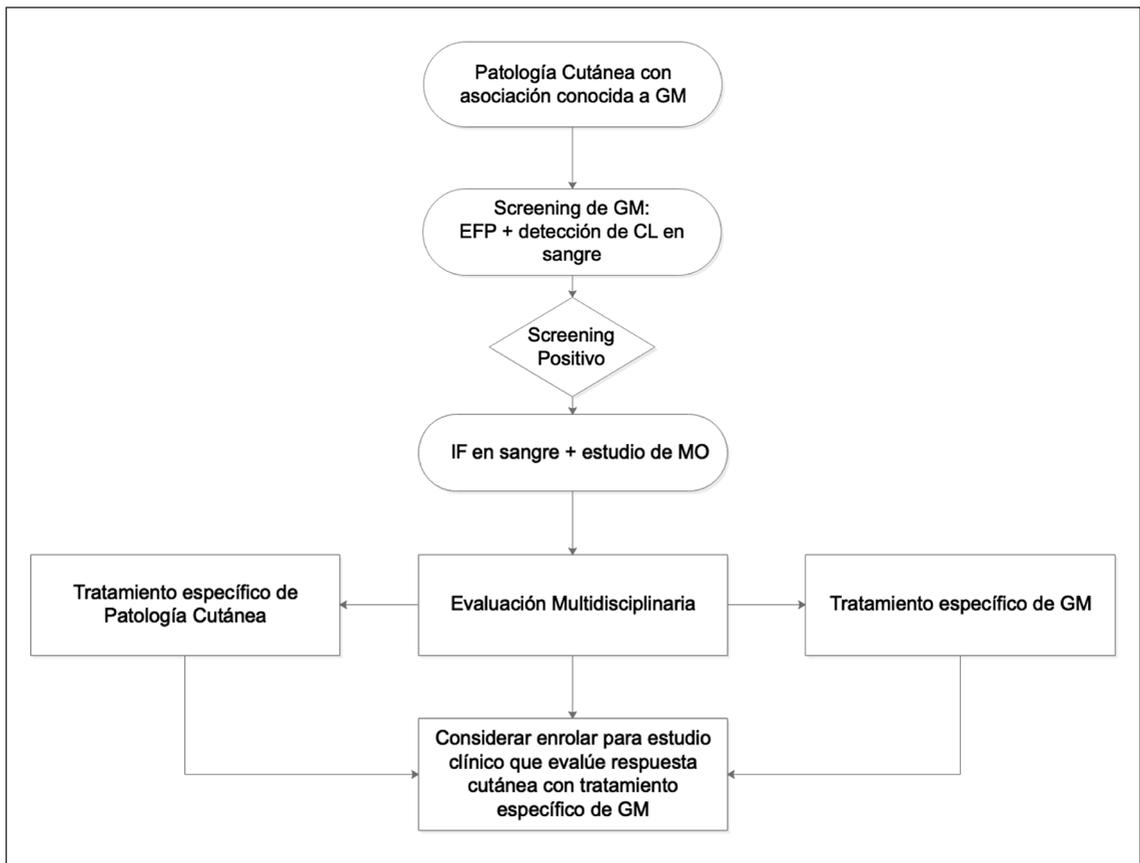
#### **Tamizaje de GMs**

En base a la literatura revisada, proponemos un flujograma de tamizaje en aquellos pacientes con patologías cutáneas que se asocian a GMs (Figura 6). Este tamizaje debería realizarse con electroforesis de proteínas (EFP) y medición de cadenas livianas libres, ambas en sangre, exámenes que en conjunto presentan una sensibilidad de 95 a 100% para la detección de MM, MW, MM latente y enfermedad por depósito de CL (EDCL)<sup>49</sup>. En las diferentes GMs, la EFP en sangre permite detectar una producción anormal de gammaglobulinas, grupo de proteínas representado principalmente por las Igs A, G y M. Sin embargo, la EFP no permite distinguir el tipo de Ig que se está produciendo anormalmente. Por esta razón, si se pesquisa

**Tabla 2. Dermatopatías asociadas a gammapatías monoclonales cuyo mecanismo fisiopatológico no ha sido dilucidado**

Patología cutánea	Asociación	Comentarios
Escleromixedema <sup>45</sup>	GM IgG-lambda, mieloma múltiple	La presencia de GM es necesaria para el diagnóstico
Escleredema <sup>46</sup>	GM IgG-kappa o lambda	La mayoría de los casos de escleredema se asocian a diabetes mellitus tipo II e infecciones
Dermatitis pustular subcórnea <sup>47</sup>	GM IgA-kappa o lambda, mieloma múltiple	Por definición, tiene estudio de IFD negativo
Pioderma gangrenoso <sup>48</sup>	GM IgA	La variante ampollar se asocia con mayor frecuencia a trastornos hematológicos. El diagnóstico implica descartar vasculitis e infecciones primarias

GM: Gammapatía Monoclonal, IgG: Inmunoglobulina G, IgA: Inmunoglobulina A, IFD: Inmunofluorescencia Directa.



**Figura 6.** Flujograma de *screening* de gammopatías monoclonales en pacientes con patologías cutáneas sospechosas. Abreviaciones: GM: gammapatía monoclonal; EFP: electroforesis de proteínas; CL: cadenas livianas; IF: inmunofijación de inmunoglobulinas; MO: médula ósea.

una GM, el estudio debería complementarse con una inmunofijación de proteínas (IFP) en sangre, y estudio de médula ósea. La IFP en sangre permite identificar el tipo de cadena pesada (CP) y CL y, por ende, caracterizar la GM que padece el paciente<sup>4</sup>. En muestras de orina, solo es posible detectar la presencia de CL, ya que las CP no son filtradas por el glomérulo renal sano. La EFP en orina, IFP en orina e IFP en sangre incrementan levemente la sensibilidad, por lo que no sería necesario incluirlas en el tamizaje o estudio inicial<sup>49</sup>.

### Evaluación multidisciplinaria

Un paciente con una patología cutánea determinada asociada a GM debería ser evaluado

de forma multidisciplinaria, con el objetivo de discutir el tipo de relación existente entre la dermatopatía y el trastorno hematológico de base, y definir el impacto que podría tener el tratamiento de este último en las lesiones de piel. A la fecha, no existen ensayos clínicos de distribución aleatoria que evalúen este objetivo; sin embargo, se han publicado estudios observacionales y reportes de casos. En este contexto, un estudio retrospectivo mostró que en pacientes con XGN, el tratamiento de la GM lograría mejorar o detener el avance de la dermatopatía en 80% de los casos<sup>50</sup>. Para el resto de las dermatopatías no se dispone de evidencia sólida, pero reportes y series de casos sugieren que el tratamiento hematológico mejoraría la patología cutánea en CG tipo I<sup>51</sup>, POEMS<sup>52</sup>, xantomas<sup>31</sup>, pénfigo IgA<sup>53,54</sup> y angioedema adquirido<sup>55</sup>.

## Conclusión

Múltiples patologías cutáneas tienen asociaciones bien establecidas con GMs. Por esta razón, el rol del dermatólogo es de vital importancia en la sospecha oportuna de diferentes trastornos hematológicos a través de sus manifestaciones cutáneas, y en el tratamiento multidisciplinario de estas. La relativa baja frecuencia de estas dermatopatías dificulta el estudio acabado de los mecanismos de asociación y la formulación de guías de tratamiento óptimas. En esta misma línea, consideramos que la descripción comprehensiva de las GMs de significado cutáneo sentará las bases para desarrollar estudios clínicos controlados, que evalúen el impacto del tratamiento hematológico en la respuesta cutánea, tal cual ha sido la experiencia en las GMSR<sup>56</sup>.

**Agradecimientos:** Agradecemos al Dr. Cristián Vera Kellet y a la Dra. María Constanza del Puerto Troncoso por la gentileza de proporcionar imágenes clínicas e histopatológicas para esta revisión.

## Referencias

- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): e538-48.
- Kyle RA, Finkelstein S, Elveback LR, Kurland LT. Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma. *Blood.* 1972; 40(5): 719-24.
- Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018; 378(3): 241-9.
- Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2018; 131(2): 163-73.
- Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV.* 2017; 31(1): 45-52.
- Fernand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood.* 2018; 132(14): 1478-85.
- Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol.* 2017; 92(7): 668-73.
- Caimi G, Carlisi M, Urso C, Lo Presti R, Hopps E. Clinical disorders responsible for plasma hyperviscosity and skin complications. *Eur J Intern Med.* 2017; 42: 24-8.
- Harel S, Mohr M, Jahn I, Aucouturier F, Galicier L, Asli B, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol.* 2015; 168(5): 671-8.
- Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint bone spine.* 2019; 86(6): 707-13.
- Newburger J, Schmieder GJ. *Erythema Elevatum Diutinum.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright© 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
- Bansal R, Aron J, Rajnish I. Erythema Elevatum Diutinum. *Am J Med Sci.* 2017; 353(2): 189.
- Jose SK, Marfatia YS. Erythema elevatum diutinum in acquired immune deficiency syndrome: Can it be an immune reconstitution inflammatory syndrome? *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2016; 37(1): 81-4.
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet (London, England).* 2016; 387(10038): 2641-54.
- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2018; 93(9): 1169-80.
- Eder L, Bitterman H. Image in clinical medicine. Amyloid purpura. *N Engl J Med.* 2007; 356(23): 2406.
- Franklin EC. Amyloid and amyloidosis of the skin. *J Invest Dermatol.* 1976; 67(3): 451-6.
- Matsumoto ME, Collins MK, Raptis A, Jedrych J, Patton T. Multifocal primary cutaneous nodular amyloidosis. *Dermatol Online J.* 2017; 23(5).
- Husby G, Sletten K, Blumenkrantz N, Danielsen L. Characterization of an amyloid fibril protein from localized amyloidosis of the skin as lambda immunoglobulin light chains of variable subgroup I (A lambda I). *Clin Exp Immunol.* 1981; 45(1): 90-6.
- Woollons A, Black MM. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a long-term follow-up study. *Br J Dermatol.* 2001; 145(1): 105-9.
- Kaltoft B, Schmidt G, Lauritzen AF, Gimsing P. Primary localised cutaneous amyloidosis--a systematic review. *Dan Med J.* 2013; 60(11): A4727.
- Grünewald K, Sepp N, Weyrer K, Lhotta K, Feichtinger H, Konwalinka G, et al. Gene rearrangement studies in the diagnosis of primary systemic and nodular primary localized cutaneous amyloidosis. *J Invest Dermatol.* 1991; 97(4): 693-6.

23. Kolikkat N, Moideen S, Khader A, Mohammed TP, Uvais NA. Waldenstrom's Macroglobulinemia: A case report. *J Family Med Prim Care*. 2020; 9(3): 1768-71.
24. Kaseb H, Gonzalez-Mosquera LF, Parsi M, Mewawalla P. *Cancer, Lymphoplasmacytic Lymphoma (Waldenstrom Macroglobulinemia)*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright© 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
25. Smith MP, Manabat-Hidalgo C. Follicular spicules of multiple myeloma. *Dermatol Online J*. 2019; 25(10).
26. Aslanova M, Zito PM. *IgA Pemphigus*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright© 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
27. Jain A. Acquired Cutis Laxa. *Turk J Haematol*. 2020.
28. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA, Ashchyan HJ, Brown-Joel Z, Noe MH, et al. A Multicenter Cross-Sectional Study and Systematic Review of Necrobiotic Xanthogranuloma With Proposed Diagnostic Criteria. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(3): 270-9.
29. Hilal T, DiCaudo DJ, Connolly SM, Reeder CB. Necrobiotic xanthogranuloma: a 30-year single-center experience. *Ann Hematol*. 2018; 97(8): 1471-9.
30. Matsuura F, Yamashita S, Hirano K, Ishigami M, Hiraoka H, Tamura R, et al. Activation of monocytes in vivo causes intracellular accumulation of lipoprotein-derived lipids and marked hypocholesterolemia—a possible pathogenesis of necrobiotic xanthogranuloma. *Atherosclerosis*. 1999; 142(2): 355-65.
31. Szalat R, Arnulf B, Karlin L, Rybojad M, Asli B, Malphettes M, et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood*. 2011; 118(14): 3777-84.
32. Szalat R, Pirault J, Femand JP, Carrié A, Saint-Charles F, Olivier M, et al. Physiopathology of necrobiotic xanthogranuloma with monoclonal gammopathy. *J Intern Med*. 2014; 276(3): 269-84.
33. Morsink LM, Nijhof IS. Diffuse plane normolipaemic xanthomatosis as a manifestation of monoclonal gammopathy. *Br J Haematol*. 2019; 187(4): 411.
34. Kazandjieva J, Christoff G. Angioedema as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2019; 37(6): 636-43.
35. Gobert D, Bouillet L, Armengol G, Coppo P, Defendi F, Du-Thanh A, et al. [Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency: CREAK recommendations for diagnosis and treatment]. *Rev Med Interne*. 2020.
36. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006; 26(4): 669-90.
37. Haught JM, Patel S, English JC, 3rd. Xanthoderma: a clinical review. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(6): 1051-8.
38. Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler Syndrome: a Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19(8): 46.
39. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JI, Mensa-Vilaro A, Omoyinmi E, Brogan P, et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood*. 2018; 131(9): 974-81.
40. Gellrich FF, Günther C. Schnitzler syndrome. *Hautarzt*. 2019.
41. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019; 20(4): 539-64.
42. Keller JJ, Fett NM, Morrison LH. Dermatology in the Diagnosis of Noncutaneous Malignancy: Paraneoplastic Diseases. *Dermatol Clin*. 2019; 37(4): 537-44.
43. Barete S, Mouawad R, Choquet S, Viala K, Leblond V, Musset L, et al. Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome: impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Dermatol*. 2010; 146(6): 615-23.
44. Hernández Aragués I, Pulido Pérez A, Ciudad Blanco C, Parra Blanco V, Suárez Fernández R. Glomeruloid hemangioma and POEMS syndrome. *Actas Dermosifiliogr*. 2017; 108(2): e15-e9.
45. Fonseca Aizpuru EM, Delgado Verges C, González García E, Barcala Vázquez L. Escleromixedema, presentación de 2 nuevos casos y revisión de la literatura. *Reumatol Clin*. 2018.
46. Rongioletti F, Kaiser F, Cinotti E, Metz D, Battistella M, Calzavara-Pinton PG, et al. Scleredema. A multicentre study of characteristics, comorbidities, course and therapy in 44 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV*. 2015; 29(12): 2399-404.
47. Bhargava S, Kumar U, Kroumpouzou G. Subcorneal pustular dermatosis: Comprehensive review and report of a case presenting during pregnancytherapy. *Int J Womens Dermatol*. 2020; 6(3): 131-6.
48. Alonso-León T, Hernández-Ramírez HH, Fonte-Avalos V, Toussaint-Caire S, M EV-M, Lozano-Platonoff A. The great imitator with no diagnostic test: pyoderma gangrenosum. *Int Wound J*. 2020.
49. Katzmman JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem*. 2009; 55(8): 1517-22.
50. Higgins LS, Go RS, Dingli D, Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Patients With Necrobiotic Xantho-

- granuloma Associated With Monoclonal Gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016; 16(8): 447-52.
51. Zhang LL, Cao XX, Shen KN, Han HX, Zhang CL, Qiu Y, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of type I cryoglobulinemia in Chinese patients: a single-center study of 45 patients. *Ann Hematol*. 2020; 99(8): 1735-40.
  52. Solomou EE, Marnellos P, Agathokleous A, Kyriakou G, Georgiou S, Symeonidis A. Reversal of skin changes in smoldering myeloma with clinical presentation of POEMS syndrome with a lenalidomide-based regimen. *Ann Hematol*. 2019; 98(11): 2625-6.
  53. Adam Z, Krejčí M, Pour L, Feit J, Büchler T, Hájek R. IgA pemphigus associated with monoclonal gammopathy completely resolved after achievement of complete remission of multiple myeloma with bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone regimen. *Wien Klin Wochenschr*. 2010; 122(9-10): 311-4.
  54. Adam Z, Feit J, Krejčí M, Pour L, Vask V, Cermáková Z, et al. [IgA pemphigus accompanying multiple myeloma has disappeared following the treatment with bortezomib (Velcade), cyclophosphamide and dexamethasone. Case study and literature review]. *Vnitr Lek*. 2009; 55(10): 981-90.
  55. Gobert D, Paule R, Ponard D, Levy P, Frémeaux-Bacchi V, Bouillet L, et al. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine*. 2016; 95(33): e4363.
  56. Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A, Kumar SK, Gertz MA, Fervenza FC, et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol*. 2016; 91(11): 1123-8.