



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



---

**Monografia**

**Manifestações Dermatológicas do Mieloma Múltiplo**

**Renata Silva Lima**

**Salvador (Bahia), 2012**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de  
Saúde, SIBI - UFBA.

L732 Lima, Renata Silva  
    Manifestações dermatológicas do Mieloma Múltiplo/  
Renata Silva Lima. – Salvador, 2012.  
    182 f.

    Orientadora: Prof. Dr. Rômulo de Castro Meira

    Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) –  
Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina, 2012.

    1. Dermatologia. 2. Cutânea. 3. Pele. I. Meira, Rômulo de  
Castro. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU:616.15

## **Monografia**

### **Manifestações Dermatológicas do Mieloma Múltiplo**

**Renata Silva Lima**

Professor-orientador: **Rômulo de Castro Meira**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, e como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

**Salvador (Bahia), 2012**

Monografia: **Manifestações dermatológicas do Mieloma Múltiplo**

Renata Silva Lima

Professor-orientador: Rômulo Castro de Meira

**COMISSÃO DE AVALIAÇÃO**

**MEMBROS TITULARES**

- Rômulo de Castro Meira (Presidente), Professor da FMB-UFBA.
- Darizy Flávia Silva Amorim de Vasconcelos, Professora do Instituto de Ciências da Saúde, Departamento de Biorregulação.
- Helton Estrela Ramos, Professor do Instituto de Ciências da Saúde, Departamento de Biorregulação.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no 3º Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito apto, pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Biorregulação do ICS-UFBA.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por direcionar os meus caminhos e por ter me concedido saúde para desempenhar as minhas atividades diárias.

À minha família, pelo amor e incentivo constantes e inabaláveis perante a distância.

Ao Dr. Rômulo Meira, por orientar a confecção deste trabalho com zelo e disposição exemplares.

À Dra. Ivonise Follador, pelo auxílio na delimitação do tema e por se mostrar extremamente solícita a questionamentos.

Ao meu amado avô, Dr. João Alfredo da Silva, portador de Mieloma Múltiplo e meu maior exemplo de superação e força, a quem dedico este trabalho.

## SUMÁRIO

1.	<b>Resumo</b> .....	1
2.	<b>Introdução</b> .....	2
3.	<b>Mieloma Múltiplo</b> .....	2
	2.1. Definição.....	2
	2.2. Epidemiologia.....	2
	2.3. Fisiopatogenia.....	3
	2.4. Manifestações Clínicas.....	4
	2.5. Diagnóstico.....	5
	2.6. Tratamento.....	5
4.	<b>Manifestações Dermatológicas do Mieloma Múltiplo</b> .....	6
	3.1. <i>Manifestações específicas</i>	
	3.1.1. Plasmocitomas cutâneos.....	7
	3.2. <i>Manifestações relacionadas a proteínas</i>	
	3.2.1. Amiloidose.....	8
	3.2.2. Crioglobulinemia.....	10
	3.3. <i>Manifestações relacionadas ao tratamento</i>	
	3.3.1. Manifestações secundárias ao transplante de medula óssea	
	3.3.1.1. Doença Enxerto Vs. Hospedeiro.....	11
	3.3.1.2. Erupção cutânea de recuperação leucocitária.....	12
	3.3.1.3. Lesões relacionadas a trombocitopenia.....	12
	3.3.2. Manifestações secundárias a drogas anti-mieloma	
	3.3.2.1. Lesões induzidas por Bortezomib.....	12
	3.3.2.2. Lesões induzidas por Ciclofosfamida.....	13
	3.3.2.3. Lesões Induzidas por Lenalinomida.....	14
	3.4. <i>Manifestações não-específicas</i>	
	3.4.1. Cutis laxa adquirida.....	14
	3.4.2. Xantoma plano normolipidêmico.....	15
	3.4.3. Xantogranuloma necrobiótico.....	17
	3.4.4. Vasculite leucocitoclástica.....	19
	3.4.5. Dermatoses Bolhosas.....	22
	3.4.6. Dermatoses neutrofilicas.....	23
	3.4.6.1. Pioderma gangrenoso.....	23
	3.4.6.2. Dermatose pustular subcórnea.....	23
	3.4.6.3. Síndrome de Sweet.....	24
	3.4.6.4. Eritema elevatum diutinum.....	25
	3.4.7. Edema angioneurótico adquirido.....	26
	3.4.8. Escleromixedema.....	26
	3.4.9. Escleredema de Buschke.....	27
	3.4.10. Espículas Hiperqueratóticas.....	28
	3.4.11. Histiocitose por cristais.....	28
	3.4.12. Outras neoplasias.....	30
5.	<b>Conclusão</b> .....	31
6.	<b>Referências Bibliográficas</b> .....	33

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O mieloma múltiplo (MM), também conhecido como Doença de Kahler, é uma neoplasia maligna de linfócitos B cujos clones se acumulam predominantemente na medula óssea, ocasionando destruição óssea substancial e produzindo proteínas monoclonais. Esta patologia representa cerca de 1% de todas as neoplasias malignas e 10% das neoplasias malignas hematológicas. A doença é marcada pela presença de lesões ósseas líticas focais, dor óssea e fraturas patológicas. Tais complicações ósseas são importantes causas de morbidade e mortalidade e sua ocorrência é comum durante a progressão da doença, chegando a afetar até 95% dos pacientes. A proliferação de células malignas na medula ocasiona anemia, aumento da predisposição a infecções e aumento dos níveis plasmáticos e/ou urinários aumentados de proteína monoclonal, denominada proteína de Bence-Jones. As complicações da doença incluem insuficiência renal crônica ou aguda, síndrome de hiperviscosidade, compressão medular, polineuropatia periférica e crises hipercalcêmicas. As gamopatias monoclonais, grupo no qual o MM está inserido, possuem diversas manifestações sistêmicas, sendo as cutâneas as mais frequentes. As manifestações cutâneas do MM podem ser divididas em: manifestações específicas da doença, manifestações de proteínas anormais como amilóide e crioglobulinas, manifestações relacionadas ao tratamento e por fim, manifestações não-específicas da doença. **OBJETIVOS:** Definir e descrever o espectro das manifestações cutâneas do Mieloma Múltiplo, mostrando a importância de sua identificação por clínicos e dermatologistas. **METODOLOGIA :** O presente trabalho é fundamentado na pesquisa e análise de artigos, coletados da base de dados eletrônica PUBMED. **CONCLUSÃO:** As lesões cutâneas são a manifestação sistêmica mais comum das gamopatias monoclonais e podem se apresentar como o sinal inicial desse grupo de doenças. O pronto reconhecimento dessas manifestações é essencial para o estabelecimento do diagnóstico e para a instituição do tratamento apropriado, possivelmente produzindo melhores prognósticos.

## 1. Introdução

As lesões cutâneas são a manifestação sistêmica mais comum das gamopatias monoclonais e podem se apresentar como o sinal inicial desse grupo de doenças. <sup>(1)</sup> Erupções cutâneas são complicações freqüentes no mieloma múltiplo como resultado do processo de doença ou pelo tratamento e por vezes, podem indicar recorrência da doença. <sup>(2)</sup> O pronto reconhecimento dessas manifestações é essencial para o estabelecimento do diagnóstico e para a instituição do tratamento apropriado. <sup>(3)</sup>

## 2. Mieloma Múltiplo

### 2.1. Definição

O mieloma múltiplo (MM), também conhecido como Doença de Kahler, é uma neoplasia maligna incurável de linfócitos B, cujos clones se acumulam predominantemente na medula óssea, ocasionando destruição óssea substancial. <sup>(4,5)</sup> É, na maioria dos casos, uma doença de idosos, já que cerca de 70% dos pacientes possuem 65 anos ou mais, no momento do diagnóstico. <sup>(6)</sup>

A doença é caracterizada pela proliferação neoplásica de um único clone de plasmócitos produtores de uma imunoglobulina monoclonal. <sup>(7)</sup>

Embora a doença não tenha cura, os desfechos clínicos tem melhorado substancialmente nos últimos anos em função dos avanços no tratamento, tais como: a introdução da terapia de alta dose, a disponibilidade de novos agentes e melhoras em estratégias de cuidados básicos. <sup>(8)</sup>

### 2.2. Epidemiologia

O MM representa cerca de 1% de todas as neoplasias malignas e 10% das neoplasias malignas hematológicas nos Estados Unidos da América. <sup>(5,9)</sup> Na cidade de São Paulo, a incidência ajustada para idade do MM entre 1997-1999 era de 3,2/100.000 entre pessoas do sexo feminino e 4,1/100.000 entre pessoas do sexo masculino. No mesmo período, o MM representou cerca de 0,8% de todos os tumores



para homens e mulheres. <sup>(10)</sup> No Brasil, um estudo recente avaliou o perfil do mieloma múltiplo em 16 instituições brasileiras. Dos 1.112 pacientes analisados no período de 1998 a 2004, 49,7% eram do sexo feminino e 50,3% do sexo masculino, com idade mediana de 60,5 anos, sendo que a maioria dos pacientes apresentava doença avançada (76,5% em estágio III de Durie & Salmon). <sup>(11)</sup> Em um estudo realizado na América do Sul por Hungria *et al* (2005) demonstrou-se que a maioria dos pacientes portadores de MM estava em estágio avançado no momento do diagnóstico: 60 (8%) em estágio I, 91 (12%) em estágio II e 600 (80%) em estágio III. <sup>(12)</sup>

### 2.3. Fisiopatogenia

A causa exata do MM é desconhecida e a teoria de que a doença associa-se a cânceres sólidos específicos, como o de pulmão, não é mais considerada válida, e, também, nenhum carcinógeno ocupacional ou ambiental foi, até então, identificado. <sup>(7)</sup>

O equilíbrio entre a reabsorção e a formação ósseas é rigorosamente controlado pela comunicação entre osteoclastos e osteoblastos por meio de mecanismos de sinalização celular e fatores sistêmicos. No MM, esse balanço é alterado, resultando em doença osteolítica grave em cerca de 80% dos pacientes. Atualmente, sabe-se que as células do mieloma suprimem a osteogênese e que a doença óssea no MM é um reflexo da desativação dos osteoblastos. <sup>(13)</sup>

A destruição óssea no MM resulta de um *turnover* ósseo assincrônico, onde a reabsorção óssea aumentada não é acompanhada por um aumento proporcional na formação óssea. A recente caracterização de fatores ativadores de osteoclastos (FAO) e do sistema ligante do ativador do receptor do fator nuclear- $\kappa$ B (RANKL) - osteoprotegerina (OPG) tem fornecido uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares do MM. A adesão das células do mieloma ao microambiente da medula óssea ocasiona a liberação de FAO por células do estroma. Junto com o fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e o peptídeo relacionado ao hormônio paratireóide (PTHrP) liberado por células do MM, os FAO aumentam a expressão de ligante de RANK na superfície das células do estroma, de modo que este se acopla ao ativador do receptor do fator nuclear  $\kappa$ B (RANK), presente nos precursores de osteoclastos, ocasionando diferenciação e ativação dessas células. Essa relação entre osteoclastos

ativados, células do estroma e FAO no microambiente da medula óssea estimula o crescimento das células do MM e perpetua um ciclo de destruição óssea. (5)

Os potentes efeitos estimulantes do RANKL na osteoclastogênese são usualmente balanceados pela osteoprotegerina secretada, que protege contra a destruição óssea. No MM, porém, o contato das células neoplásicas com as células do estroma e com os osteoblastos diminui os níveis de mRNA de OPG e a secreção de proteínas dessas células. (5)

De forma importante, Standal *et al* demonstraram que a OPG se liga à proteína de membrana CD138 da célula do MM, sendo internalizada e degradada no compartimento lisossomal. Além disso, as células neoplásicas secretam proteínas que interferem negativamente na diferenciação e atividade osteoblásticas. Torna-se evidente, portanto, que múltiplas vias estão envolvidas na patogênese do MM, favorecendo a reabsorção em detrimento da formação óssea. (5)

#### 2.4. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da doença incluem lesões ósseas líticas focais, dor óssea, fraturas patológicas e hipercalcemia. (5)

As complicações ósseas são importantes causas de morbidade e mortalidade e sua ocorrência é comum durante a progressão da doença, chegando a afetar até 95% dos pacientes. (14)

A proliferação de células malignas na medula ocasiona anemia e aumento da predisposição a infecções, principalmente devido à supressão da produção normal de imunoglobulinas. (8,9) Além disso, o MM está associado a níveis plasmáticos e/ou urinários aumentados de proteína monoclonal, denominada proteína de Bence-Jones.

As complicações da doença incluem insuficiência renal crônica ou aguda, síndrome de hiperviscosidade, compressão medular, polineuropatia periférica e crises hipercalcêmicas.

O mieloma do tipo *smoldering* descreve um MM que pode estar em evolução. Os níveis de proteína M sérica são maiores que 3g/dL e as células plasmáticas atípicas constituem mais de 10% das células da medula óssea. Outras características podem incluir a presença de proteína M na urina e contagem diminuída de outras

imunoglobulinas. Tais achados são consistentes com o diagnóstico de MM, entretanto, anemia, insuficiência renal e lesões esqueléticas não estão presentes nessa variante. (3)

## 2.5. Diagnóstico

O MM é diagnosticado pela presença de proteína monoclonal plasmática ou urinária, detectada por eletroforese sérica e imunofixação, infiltração da medula óssea por células plasmáticas malignas - detectada por aspirado da medula óssea, e lesões líticas detectadas por radiografia ou ressonância magnética. Pacientes que não apresentam proteínas monoclonais detectáveis mas que cursam com os demais critérios diagnósticos são considerados portadores de MM não-secretante. O diagnóstico diferencial inclui gamopatia monoclonal de significância indeterminada (GMSI), MM assintomático, amiloidose primária, plasmocitoma solitário, linfoma não Hodgkin de baixo grau, leucemia linfocítica crônica e carcinoma metastático. O *International Myeloma Working Group (IMWG)* tem estabelecido critérios para distinguir o MM assintomático, que não requer tratamento, da doença ativa, que requer intervenção imediata. Os principais indicadores para o tratamento são hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas, um grupo de achados conhecido na língua inglesa pela sigla CRAB (*HyperCalcemia, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions*). (15)

## 2.6. Tratamento

A despeito dos recentes avanços terapêuticos, o MM permanece sendo uma doença incurável, embora uma cura operacional possa ser alcançada em alguns pacientes. (16) Desde 2003, o *IMWG* tem recomendado observação para pacientes assintomáticos. Assim que os sintomas surgem, a intervenção terapêutica é selecionada com base nos seguintes critérios: idade, comorbidades, fatores prognósticos, estadiamento no *International Staging System* e características citogenéticas. (14)

O fato de o MM ser uma doença que afeta principalmente idosos traz implicações notáveis para o manejo farmacológico da doença: a quimioterapia em alta

dose e o transplante de células tronco são os tratamentos convencionais para pacientes abaixo de 65 anos e produzem resultados adequados. Tal abordagem, porém, não se aplica para pacientes idosos ou com doenças concomitantes. <sup>(6)</sup>

Por mais de 40 anos, a combinação melfalano-prednisona (MP) era o tratamento de escolha para pacientes com idade superior a 65 anos. A média de sobrevivência era de 3 anos, no máximo. Atualmente, a introdução da talidomida no esquema MP tem mudado radicalmente o manejo do MM. <sup>(17)</sup>

Em menos de 10 anos, os imunomoduladores talidomida e lenalidomida, juntamente com o inibidor de proteassoma bortezomib mudaram dramaticamente o tratamento do MM e aumentaram as taxas de sobrevivência. Esses agentes têm sido incorporados em regimes convencionais citotóxicos e de transplantes e também são utilizados como tratamento para o MM recém-diagnosticado. Hoje, muitos novos agentes direcionados contra inúmeras vias críticas estão sendo testados em ensaios clínicos. Essas novas terapias constituem grandes promessas para o tratamento do MM, e combinações de novos agentes provavelmente irão compor o cerne de regimes anti-mieloma no futuro.

Em contraste, com quimioterapias convencionais, esses novos compostos são direcionados não apenas contra a célula do mieloma, mas também contra o microambiente que permite a sobrevivência e a proliferação da célula do MM. Também é esperado que as novas terapias tenham menor toxicidade, pois elas possuem menores efeitos em células normais. Como na maioria das neoplasias, o MM não é resultado de uma anormalidade protéica única, mas envolve múltiplas vias e apresenta redundâncias de *feedback*. Portanto, a inibição de um único alvo raramente é suficiente para conter a neoplasia. Consequentemente, os esquemas terapêuticos são mais eficazes quando utilizados em regime de combinação do que em monoterapia. Devem ser feitas escolhas racionais para determinar quais agentes deverão ser combinados, baseadas nos mecanismos que promoverão eficácia sinérgica, mas não toxicidade. <sup>(18)</sup>

### 3. Manifestações Dermatológicas do Mieloma Múltiplo

Dos pacientes com MM e manifestações dermatológicas, 56% são do tipo IgG, 24% são do tipo IgA, 12% são de cadeia leve livre, 4% são de IgD e 4% são de IgM.

As manifestações cutâneas do MM podem ser divididas em: manifestações específicas da doença, manifestações de proteínas anormais como amilóide e crioglobulinas, manifestações relacionadas ao tratamento e por fim, manifestações não-específicas da doença. (2)

### 3.1. Manifestações específicas da doença

#### 3.1.2. Plasmocitomas cutâneos

O plasmocitoma é caracterizado pela proliferação de células plasmáticas neoplásicas nos tecidos. Possui duas categorias: plasmocitoma como parte do MM e, de forma menos comum, plasmocitoma sem envolvimento de medula-óssea. O termo “plasmocitoma extra-medular” se refere ao surgimento de células plasmáticas tumorais em qualquer órgão fora da medula óssea. Pode ser visto com ou sem mieloma múltiplo, e tipicamente ocorre no trato respiratório superior, linfonodos, baço, e menos frequentemente, na pele. Portanto, o envolvimento cutâneo por plasmocitoma assume 3 formas: em associação com o MM, sem associação com o MM e como extensão direta da lesão óssea. Nos casos sem evidência de MM, as lesões cutâneas são solitárias ou apresentam-se como múltiplas placas e nódulos. Isso é definido como “plasmocitoma cutâneo primário”, uma rara proliferação de células monoclonais restrita à pele. Pode estar associado à presença de plasmocitomas em outros sítios extra-medulares e progride para MM em aproximadamente 20% dos casos. (3)

O plasmocitoma cutâneo, embora infreqüente, é uma ocorrência bem reconhecida no MM e pode surgir como a manifestação inicial do MM. Essa condição associa-se a todas as classes de proteínas de mieloma, exceto IgE. (2)

Uma revisão de literatura revela que 56% dos pacientes com MM e plasmocitomas cutâneos apresentam IgG monoclonal, 24% apresentam IgA, 12% apresentam cadeia leve livre, 4% apresentam IgD e 4% apresentam IgM. Isso está em acordo com a distribuição de imunoglobulinas monoclonais no MM de 53% de IgG e

22% de IgA. Alguns autores revelam uma maior freqüência de mieloma IgA em plasmacitomas cutâneos, enquanto outras notam que essa patologia é mais freqüente no mieloma IgD. (2)

De acordo com Lewis et al. (1951), o diagnóstico de plasmocitoma extramedular só pode ser feito por exame histológico, devido à grande variação em sua apresentação clínica. (19)

### 3.2. Manifestações relacionadas a proteínas anormais do MM

#### 3.2.1. Amiloidose

Astenia, fadiga e perda de peso são os sintomas iniciais mais freqüentes na amiloidose AL. Diversos sintomas podem ocorrer em conseqüência da deposição de amilóide em diferentes sistemas de órgãos. A púrpura, especialmente nas regiões periorbitais e faciais, é uma característica típica. Várias síndromes clínicas podem resultar da amiloidose AL, tais como: síndrome nefrótica, insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome do túnel do carpo, neuropatia periférica e hipotensão ortostática. A amiloidose AL pode ocorrer no contexto do MM, mas também pode ocorrer sem discrasia de células plasmáticas. Em estudo envolvendo 474 pacientes com amiloidose AL, 15% tinham GMSI, 13% tinham MM, 3% tinham mieloma do tipo "smoldering", 1% tinham macroglobulinemia e 0,5% tinham plasmocitoma ósseo solitário. Estima-se que a amiloidose se desenvolverá em 15% dos pacientes com MM.

(3)

Manifestações clínicas de envolvimento cutâneo ocorrem em 25% a 40% dos pacientes com amiloidose AL. (20) Petéquias, equimoses, pápulas, placas, nódulos, tumores, bolhas, alopecia e espessamento de pele semelhante a escleroderma são observados. Púrpura e equimoses, são sinais iniciais em 16% dos pacientes com amiloidose AL. As lesões equimóticas geralmente envolvem face e pescoço, particularmente as pálpebras superiores. Hemorragias cutâneas podem ser causadas pelo estiramento delicado da pele. A púrpura pode ser multifatorial e resultar de infiltração de vasos sanguíneos por amilóide, deficiência adquirida do fator X, níveis mais baixos de fatores de coagulação dependentes de vitamina K, aumento da

atividade anti-trombina e fibrinólise aumentada. Pápulas com aspecto de cera e ocasionalmente, nódulos em face, mucosa bucal ou áreas intertriginosas também são encontrados. Envolvimento oral pode incluir induração firme da língua e macroglossia, indentação da língua pela dentição, aumento das estruturas submandibulares, e aumento da tendência a hemorragias. A prevalência decrescente da macroglossia provavelmente reflete diagnósticos mais precoces da doença. Atualmente, é vista em aproximadamente 9% dos pacientes com amiloidose AL.

Em conclusão, a amiloidose AL está quase sempre associada a uma forma de discrasia de células plasmáticas. Portanto, é importante realizar imunoeletroforese ou imunofixação para detecção de proteína M porque cadeias leves monoclonais são raramente detectadas com eletroforese de proteínas do soro. Cadeias leves do tipo gama estão presentes em dois terços dos pacientes com amiloidose AL, o que está em contraste com a predominância de cadeias leves do tipo kappa dos pacientes com MM.

O diagnóstico de amiloidose depende da demonstração de depósitos tissulares de amilóide. Um espécime de biópsia do tipo “punch” revela massas amorfas eosinofílicas de amilóide depositadas na derme e tecido subcutâneo e ocasionalmente na lâmina própria de glândulas sebáceas e em torno de vasos sanguíneos. (3)

A ocorrência de lesões bolhosas na amiloidose AL é rara. As bolhas predominam em regiões intertriginosas, anais, face e mucosa. No relato de caso de Wang et al., foi descrita também abdome e coxas. O conteúdo das bolhas geralmente é hemorrágico e provavelmente relacionado a fragilidade capilar secundária ao depósito de substância amilóide e desorganização da arquitetura tecidual nas paredes vasculares. O mecanismo de formação da bolha pode ser devido ao aprisionamento ou eliminação transepidérmica de depósitos dérmicos de amilóide, possivelmente danificando os queratinócitos basais e a zona da membrana basal. Pequenos traumas atuam como fatores precipitantes da formação de bolhas, o que explica sua predileção por áreas de fricção. O diagnóstico diferencial de amiloidose bolhosa inclui penfigóide bolhoso, porfíria cutânea tarda, pseudoporfíria, epidermólise bolhosa adquirida e erupção bolha de diálise renal. Essas afecções podem ser excluídas com um exame de urina, imunofluorescência direta e exames imunohistoquímicos. (20)

A amiloidose da língua é geralmente vista em estágios avançados do MM. A macroglossia é comumente encontrada como o achado inicial em pacientes com mieloma múltiplo, o que pode ser negligenciado pelos clínicos. (20)

Pacientes com amiloidose AL sistêmica possuem sobrevivência média de 1 a 2 anos após o diagnóstico e menos de 5% de todos os pacientes com essa patologia sobrevivem por mais de 10 anos. (20)

Espécimes de biópsias de medula óssea geralmente mostram depósitos de amilóide em 50% dos pacientes, fornecem uma estimativa do grau de plasmocitose e clonalidade de células plasmáticas e estabelecem ou excluem o diagnóstico de MM. Portanto, a biópsia de medula óssea é importante na avaliação de pacientes com suspeita de amiloidose AL. (3)

### 3.2.2. Crioglobulinemia

Crioglobulinas são proteínas que se precipitam quando resfriadas e se redissolvem quando aquecidas. A crioglobulinemia tem sido classificada em 3 tipos. O tipo I é caracterizado por IgG, IgM, IgA, ou, raramente, cadeias leves monoclonais séricas. O tipo II (crioglobulinemia mista) é uma mistura de duas ou mais imunoglobulinas, sendo uma monoclonal, e a(s) outra(s) policlonal. O tipo III é representado por um padrão apenas policlonal de imunoglobulinas. A crioglobulinemia mista é geralmente encontrada em pacientes com doença do tecido conectivo, hepatite B ou C ou outras infecções e de forma menos comum, em desordens linfoproliferativas. O tipo I é geralmente encontrado no MM. (3)

Estima-se que 5 a 7% dos pacientes com MM possuem crioglobulinemia associada. (3)

Cohen, Pittelkow e Su relataram um espectro de lesões cutâneas na crioglobulinemia de tipo I que incluía máculas e pápulas inflamatórias, fenômeno de Raynaud, urticária ao frio, crostas hemorrágicas, ulcerações cutâneas, infartos e livedo reticular. Em comparação com as crioglobulinemias de tipo II e III, as de tipo I são menos propensas a desencadear sinais clínicos e sintomas, e muitos pacientes permanecem assintomáticos a despeito de níveis séricos altos de crioproteínas IgM ou IgG (4 a 5g/dL).



Entretanto, quando os sinais clínicos se desenvolvem em pacientes com crioglobulinemia do tipo I, a condição é mais provável de desenvolver ulcerações e infartos cutâneos. As proteínas monoclonais com alta insolubilidade térmica (precipitação a temperaturas maiores do que 25°C) podem causar ulcerações mais severas.

Biópsias de pele de alguns pacientes possuem características de vasculite necrotizante. Nesses casos, as crioglobulinas não parecem atingir diretamente o endotélio e não induzem mudanças vasculares destrutivas. De forma mais comum, ocorre o depósito de material eosinofílico, hialínico e PAS-positivo com pouca reação inflamatória. Esse padrão está associado a altos níveis circulantes de crioglobulina e é mais comum na crioglobulinemia do tipo I. (3)

### 3. 3. Manifestações relacionadas ao tratamento

#### 3.3.1. Manifestações relacionadas ao transplante de medula óssea

##### 3.3.1.1. Doença Enxerto Versus Hospedeiro (DEVH)

A DEVH é uma complicação conhecida do transplante de medula óssea, ocorrendo em 20 a 30% dos recipientes de transplantes alogênicos. Em uma série de casos que analisou 120 biópsias de pacientes submetidos a transplantes de medula óssea, 2 receberam o diagnóstico de DEVH, sem realização prévia de transplante. Isso pode ser resultado do tratamento com Talidomida, que induz mudanças na pele similares àquelas vistas na DEVH.

O diagnóstico de DEVH avançada em biópsias cutâneas não é difícil. Entretanto, em seus estágios iniciais, o diagnóstico é baseado em mudanças sutis que podem se sobrepor a outras entidades que podem causar um rash cutâneo no período pós-transplante inicial, tais como exantemas virais, reações medicamentosas, erupções cutâneas de recuperação linfocitária, sepse viral, bacteriana ou fúngica, reações cutâneas a um regime preparatório de quimioterapia ablativa ou radiação ionizante e eritema acral relacionado à quimioterapia. (2)

### 3.3.1.2. Erupção cutânea de recuperação linfocitária

A erupção cutânea de recuperação linfocitária ocorre enquanto a contagem periférica de linfócitos retorna ao normal após quimioterapia mieloablativa. Suas características histológicas são não-específicas, incluindo o aparecimento de infiltrado mononuclear perivascular superficial moderado, vacuolização basal, espongirose, atipia de queratinócitos e desmaturação da epiderme. (2)

### 3.3.1.3. Lesões relacionadas a trombocitopenia

A ocorrência de lesões relacionadas à trombocitopenia não é incomum no MM, visto que a ablação de medula óssea feita anteriormente ao transplante reduz a contagem de megacariócitos, resultando em menor liberação de plaquetas na circulação. (2)

### 3.3.2. Reações medicamentosas

As reações medicamentosas são comuns no MM, visto que os pacientes são expostos a uma grande quantidade de medicamentos, incluindo quimioterápicos ablativos, antibióticos, antivirais e fatores de crescimento. A quimioterapia pode resultar em queratinócitos disqueratóticos e com atipias, bem como em desmaturação da epiderme. (2)

#### 3.3.2.1. Lesões associadas a Bortezomib

Os inibidores do proteassomo representam uma nova categoria de drogas anti-neoplásicas. Eles interagem com a via proteassomo-ubiquitina. O Bortezomib é um inibidor seletivo e reversível do proteassomo, um complexo enzimático multicatalítico encontrado no citoplasma de todas as células eucarióticas. O proteassomo tem um importante papel na degradação de proteínas ubiquitinadas, que são proteínas predominantemente envolvidas na regulação do ciclo celular. O efeito anti-tumoral do Bortezomib é parcialmente mediado pela inibição da degradação da proteína inibidora I $\kappa$ B, prevenindo a ativação do fator nuclear K $\beta$  (NF- $\kappa$ B). Estudos têm demonstrado uma

atividade terapêutica substancial desta droga em pacientes com MM, produzindo toxicidade limita. O bortezomib é utilizado nos casos de MM refratário ou recorrente.

Seus efeitos tóxicos são brandos e consistem em sintomas gastro-intestinais, neuropatia periférica e trombocitopenia. (21)

As manifestações cutâneas por bortezomib são altamente pleomórficas e incluem nódulos ou placas eritematosas, eritema morbiliforme generalizado acompanhado de ulcerações e febre, erupções purpúricas, vasculite leucocitoclástica, Síndrome de Sweet e foliculite. (21)

O mecanismo causador é uma resposta inflamatória causada por: hipersensibilidade tardia, respostas imunes mediadas por células, dano vascular ou ação tóxica direta do agente quimioterápico. (21)

O rash cutâneo é uma toxicidade relativamente comum em pacientes com MM sendo tratados com bortezomib. Sua incidência em ensaios clínicos varia de 8 a 18%. No relato de Ludek et al., as lesões infiltradas por linfócitos foram as mais típicas. (22)

É importante que clínicos estejam familiarizados com os potenciais efeitos cutâneos associados ao uso de bortezomib e saibam que a suspensão da droga é geralmente desnecessária, pois a frequência de graves lesões cutâneas e sistêmicas associadas ao uso do medicamento é rara. (23)

#### 3.3.2.2. Ciclofosfamida

Existe um caso na literatura relatando a associação entre uso de Ciclofosfamida em MM e surgimento de manifestação cutânea. O caso descrito por Kovalyschyn et al. envolve um homem de 67 anos acometido por MM que passou a apresentar uma erupção pustulosa pruriginosa e progressiva envolvendo couro cabeludo, face, pescoço, tórax superior e posterior há 4 meses, iniciada 3 dias após o início da terapia combinada com ciclofosfamida e dexametasona. O paciente estava em uso de renaphro, glimepirida, aspirina, warfarina, aciclovir e fluconazol por muitos meses antes de iniciar o tratamento combinado supracitado. No mês anterior ao surgimento da manifestação cutânea, não ocorreu exposição a agentes irritantes ou medicações tópicas. Durante a investigação clínica, o paciente negou febre, calafrios, infecções

respiratórias ou do trato urinário recentes, exposições anteriores a ciclofosfamida ou uma erupção semelhante no passado. As culturas das lesões foram negativas para bactérias e vírus. Os achados histológicos encontrados foram compatíveis com uma reação medicamentosa neutrofílica semelhante a foliculite. O paciente foi diagnosticado com uma erupção causada por ciclofosfamida. A medicação foi suspensa e tratamento tópico com fluocinonida foi iniciado. A erupção cutânea regrediu no dia posterior à suspensão e foi completamente erradicada dentro de 6 semanas.

Kovalyschyn et al. sugerem que a reação medicamentosa a ciclofosfamida seja incluída no diagnóstico diferencial de pacientes com erupções acneiformes. <sup>(24)</sup>

### 3.3.2.3. Lenalinomida

A lenalinomida é um análogo oral da talidomida pertencente à classe de drogas imunomoduladoras. Essa droga é um tratamento promissor para o MM, pois tem efeitos diretos e indiretos nas células neoplásicas, induzindo apoptose, inibindo o crescimento de células do mieloma e inibindo a angiogênese. Diversos estudos têm demonstrado sua eficácia no tratamento do MM. Sviggum et al. analisaram os efeitos adversos dermatológicos da lenalinomida em 24 pacientes com MM, dos quais 7 apresentaram erupções cutâneas. Seis desses pacientes apresentaram rash cutâneo moderado a severo. Na maioria dos casos, a terapia com lenalinomida foi suspensa até o desaparecimento da lesão e depois re-introduzida em menor dosagem.

Os clínicos devem estar cientes de que a lenalinomida pode desencadear o aparecimento de rash cutâneo e portanto, monitorar seus pacientes de modo criterioso, a fim de detectar possíveis efeitos dermatológicos adversos. Na maioria dos casos, tais efeitos não necessitam da remoção da droga, mas sugerem uma redução de dose e acompanhamento contínuo. <sup>(25)</sup>

## 3.4. Manifestações não-específicas da doença

### 3.4.1 . Cutis Laxa Adquirida

Cutis laxa é uma doença cutânea incomum na qual a pele se torna flácida, levando a uma aparência prematuramente envelhecida. Histologicamente, verifica-se perda de tecido elástico na derme papilar e reticular. Tal perda também pode ocorrer nas paredes alveolares, vasos sanguíneos e nos tratos gastro-intestinal e genito-urinário, caracterizando um envolvimento sistêmico. Trata-se de uma afecção com progressão cefalo-caudal, podendo ser herdada ou adquirida e generalizada ou localizada. (26,27)

A forma adquirida pode ocorrer após afecções cutâneas inflamatórias, como por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, eritema multiforme, reação alérgica a penicilina, hipersensibilidade a picada de inseto, urticária e sarcoidose, e pode estar associada a doenças internas, tais como: linfoma, MM, síndrome nefrótica, deficiência de  $\alpha$ -1-antitripsina e doença de Wilson. (28,29)

Diversos casos de cutis laxa generalizada ou localizada associados a gamopatia monoclonal ou MM têm sido descritos, porém, o mecanismo dessa associação permanece incerto. Em casos associados a amiloidose, a elastólise provavelmente resulta de um efeito direto dos depósitos de amilóide nas fibras elásticas. Na elastólise pós-inflamatória, a liberação de enzimas elastolíticas e a fagocitose de fibras elásticas danificadas são tidas como mecanismos causadores. (28)

Quinze casos de cutis laxa adquirida associados a discrasia de células plasmáticas têm sido descritos na literatura, desde que a associação foi descrita pela primeira vez por Scott et al em 1976. (30)

Onze estão associados ao MM, dois com doença de cadeia pesada, um com doença de cadeia leve e um com GMSI. Devido à raridade de tais entidades, diversas associações entre discrasias de células plasmática e cutis laxa têm sido postuladas. Muitos relatos de caso utilizaram imunofluorescência direta e microscopia eletrônica para demonstrar a ligação de anticorpos monoclonais a fibras elásticas. Enquanto esses achados reforçam a evidência de um mecanismo imunomediado para a elastólise, outros casos de cutis laxa associados a MM carecem desse depósito de imunoglobulinas. Além disso, não parece haver correlação entre o nível de paraproteína monoclonal no soro e a gravidade da cutis laxa adquirida. (31)

#### 3.4.2. Xantoma plano normolipidêmico

Em 1962, Altman e Winkelmann descreveram 5 pacientes que apresentavam placas de coloração creme a amarelada disseminadas em associação com xantelasma palpebrum, porém, com níveis plasmáticos normais de lipídios. O exame microscópico relevou aglomerados de células xantomáticas em torno de vasos sanguíneos da derme, sem células de Touton. Essas lesões foram denominadas “xantomas planos”.

Os xantomas planos são divididos em dois grupos. O grupo I está associado a níveis séricos elevados de lipídios devido a hipercolesterolemia familiar ou cirrose biliar. O grupo II possui níveis normais ou discretamente elevados de lipídios sem qualquer história familiar e pode ser dividido em três partes. O tipo 1 é idiopático e não está associado a qualquer doença sistêmica conhecida. O tipo 2 está associado a gamopatia monoclonal, MM, ou, de forma menos comum, a outras doenças linfó ou mieloproliferativas. O tipo 3 está associado a alterações na estrutura ou conteúdo das lipoproteínas. O termo “xantoma plano difuso” também tem sido utilizado para denominar a aparência mais extensiva e disseminada das lesões cutâneas mais provavelmente associadas ao tipo 2.

A xantomatose plana normolipidêmica difusa (XPND) é uma doença rara e não-hereditária caracterizada pela presença de placas planas ou discretamente elevadas, simétricas e amareladas em face (especialmente região peri-orbital), pescoço, tronco superior e dobras flexoras. Geralmente, xantelasma palpebrum extensivo está presente no momento do diagnóstico e os lipídios séricos possuem níveis normais. A XPND tem sido associada a muitas doenças, particularmente o MM e gamopatia monoclonal. Entretanto, outras neoplasias hematológicas também tem sido descritas em associação a essa patologia. A XPND pode ocorrer antes, durante ou após o diagnóstico do MM. (32)

Em 1966, Lynch e Winkelmann descreveram dois pacientes com XPN associados a malignidades linfoproliferativas. Àquela época, uma revisão de literatura revelou 20 pacientes com XPN, dos quais 8 possuíam MM. Desde então, muitos relatos de associação entre XPN e MM têm sido feitos. (3)

Atualmente, a associação entre xantoma plano normolipêmico e MM é muito bem documentada. Histologicamente, são encontradas células xantomatosas em torno

de vasos sanguíneos com presença variável de células gigantes Toutonlike e infiltrado perivascular linfocítico. (2)

Dois terços dos pacientes apresentam gamopatia monoclonal IgG. (1) A patogênese está relacionada à formação de um imunocomplexo entre lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e as paraproteínas anormais, que é então depositado na pele. (2) O complexo LDL-anticorpo não afeta o metabolismo do LDL pelo fígado e demais tecidos com receptores de LDL. Entretanto, o complexo sofre mais endocitose por macrófagos do que o LDL normal, e os xantomas planos se desenvolvem a despeito de níveis séricos normais de lipídios. A via clássica do complemento é invariavelmente ativada, levando à hipocomplementemia.

Com base nas características histopatológicas do xantoma plano, o histiócito parece desempenhar um papel central. A doença pode ser considerada dentro do espectro de histiocitoses não-ligadas ao X. Alguns casos de xantomas planos têm evoluído para xantogranulomatose necrobiótica. (3)

A XPND pode preceder a aparência de desordens hematológicas em muitos anos, portanto, é recomendado que seja realizado um acompanhamento cuidadoso e periódico de pacientes que parecem não ter doença subjacente. O desenvolvimento de MM parece ocorrer em uma taxa de 1% ao ano. (32)

### 3.4.3. Xantogranuloma Necrobiótico

O xantogranuloma necrobiótico (XN) é uma rara desordem granulomatosa crônica caracterizada pela presença de placas e nódulos endurecidos na pele. A maioria dos pacientes acometidos com XN sem a presença de MM possuem lesões cutâneas levemente progressivas com respostas variáveis ao tratamento, e uma pequena porção progride para MM. (3)

Dentre os casos de XN, 80% estão associados a gamopatia monoclonal por IgG, geralmente de cadeia kappa. O MM ocorre em 13 % dos pacientes com XN. (3, 33)

Os mecanismos fisiopatológicos do XN são incertos, especialmente sua associação com a gamopatia monoclonal. O componente monoclonal pode interferir com a ligação de lipoproteínas a receptores de HDL e LDL, levando a elevações da lipídemia. Entretanto, em uma minoria de casos, componentes monoclonais

direcionados a alvos específicos, como o componente protéico das lipoproteínas, podem resultar em normolipidemia ou hipolipidemia. Complexos de imunoglobulina-lipoproteína podem se acumular na pele, levando ao xantoma plano disseminado. O mecanismo pelo qual uma reação granulomatosa ocorre em alguns pacientes é desconhecido. De forma interessante, patologias contendo sobreposições de características de XN e xantoma plano disseminado têm sido descritas. <sup>(34)</sup> A natureza ou quantidade de depósitos dentro dos tecidos ou da resposta do paciente a depósitos intra ou extra-celulares podem estar envolvidas.

Estudos de imunoperoxidase têm descartado a produção de componentes monoclonais dentro dos granulomas cutâneos. A partir de 2 casos descritos por Rendall et al., surgiu a hipótese de que a gamopatia monoclonal pode ser a anormalidade inicial e que o xantogranuloma pode surgir a partir da proliferação secundária de macrófagos que possuem receptores para a porção Fc de IgGs.

Anormalidades do complemento têm sido descritas em pacientes com XN e xantoma plano disseminado. A deficiência de inibidores de C1-esterase e diminuições no nível de complemento total, C2 e C4 são os achados mais comuns. Hauser et al. relataram um caso de XN com consumo de complemento; entretanto, não foram detectados depósitos de anticorpos ou complemento nas lesões cutâneas ou células mononucleares sanguíneas periféricas. Matsuura et al. sugeriram que o XN pode se desenvolver quando reações mediadas por complemento e elevação de fator estimulante de colônias de monócitos ativam monócitos in vivo, aumentando assim a migração dessas células através das paredes dos vasos. Macrófagos ativados tendem a estocar lipídios, levando ao desenvolvimento de xantogranuloma.

Há diversas hipóteses acerca das características fisiopatológicas das XN. Uma teoria sugere que a proteína monoclonal sérica pode ser funcionalmente semelhante a uma lipoproteína, ligando-se a receptores de lipoproteínas em monócitos e estimulando a formação de xantomas. Alternativamente, paraproteínas podem ser depositadas na pele, elicitando uma resposta granulomatosa. Uma terceira hipótese sugere que a isquemia pode causar necrobiose. Além disso, um estudo recente sugere que o XN possa ser uma doença infecciosa causada por espiroquetas, porém, mais estudos são necessários para investigar essa associação. <sup>(33)</sup>



Inicialmente, surgem pápulas e nódulos amarelados que coalescem, formando placas endurecidas de 0,5 a 2,0 cm. As lesões comumente mostram telangiectasias superficiais, cicatrizes, e ulceram em 40 a 50% dos pacientes. As lesões cutâneas podem recorrer rapidamente, e o tamanho das lesões tipicamente aumenta a cada recorrência. Apesar dessa complicação potencial, a biópsia incisional é recomendada para a confirmação do diagnóstico. A maioria das lesões ocorre inicialmente em tronco ou extremidades e posteriormente envolvem a região periorbital, a mais acometida. (3) Embora cerca de 80 a 85% dos pacientes apresentam lesões oculares, elas não são patognomônicas nem são essenciais para o diagnóstico. As complicações oftalmológicas incluem episclerite, uveíte, blefaroptose, restrição da motilidade ocular e proptose e ocorrem em 50 a 80% dos pacientes. (35)

O XN pode envolver vários sítios extracutâneos: pulmão, miocárdio, laringe, faringe, músculos esqueléticos, rins, ovários e intestinos. Doenças hematológicas estão associadas ao XN.

As características histológicas do XN envolvem bandas amplas de xantogranulomas inflamatórios e necrobiose. O tipo celular predominante é o histiócito que pode formar células gigantes de corpo estranho ou células gigantes de Touton. Esses tipos celulares são vistos juntos em todas as lesões. Ocorre invasão maciça do tecido subcutâneo e a ocupação de lóbulos de gordura por granulomas é característica. Há destruição maciça de tecidos, com necrobiose em zona dérmica e subcutânea, com envolvimento secundário variável de apêndices e vasos. (35)

O diagnóstico diferencial da XN inclui Necrobiosis lipoidica diabetorum (NLD), granuloma anular, granuloma por corpo estranho, xantogranuloma juvenil, nódulos reumatóides, amiloidose, xantoma disseminado e doença de Erdheim-Chester. (33)

Pacientes com XN devem ser rotineiramente investigados para a presença de gamopatia monoclonal. Os testes devem ser repetidos, pois podem haver longos períodos de latência. (34)

#### 3.4.4. Vasculite Leucocitoclástica

O espectro das vasculites é bastante amplo e contém diversas etiologias e condições associadas. Em pacientes com câncer, o desenvolvimento de vasculites pode estar ligado a infecções, reações medicamentosas ou depósitos de crioglobulinas. (36)

A vasculite leucocitoclástica cutânea (VLC) é a vasculite paraneoplásica mais frequentemente observada, constituindo de 30 a 40% do total. Em 1997, Hayem *et al.* relataram que, em 90% dos pacientes com VLC, a doença tumoral associada é uma neoplasia hematológica e apenas em 10% dos casos há tumores sólidos associados. A maioria dos indivíduos com VLC secundária a desordens hematológicas sofre de afecções linfoproliferativas ou síndromes mielodisplásicas. (37)

A VLC é uma vasculite sistêmica de pequenos vasos caracterizada por envolvimento cutâneo por uma púrpura palpável. As manifestações sistêmicas incluem febre, artralgias, artrites e, de forma menos comum, comprometimentos renais, neurológicos e gastro-intestinais. (37)

Em 1986, Longley *et al.* sugeriram pela primeira vez que neoplasmas malignos poderiam produzir antígenos e, conseqüentemente, causar vasculites paraneoplásicas. No mesmo ano, McLean estabeleceu 2 critérios necessários para a definição de vasculite paraneoplásica: o aparecimento simultâneo de vasculite e neoplasias e o seu curso paralelo. Até 1993, Kurzrock e Cohen identificaram um total de 200 pacientes com câncer e vasculite paraneoplásica na literatura, dos quais 88 apresentavam VLC. Dois terços desses casos ocorreram em pacientes com neoplasias hematológicas. (37)

A fisiopatologia da VLC parece estar associada à deposição de imunocomplexos que ativam as vias clássica e alternativa do complemento, comprometendo artérias de pequeno calibre por meio da quimiotaxia de neutrófilos. Os polimorfonucleares degradam os imunocomplexos e danificam o endotélio por meio da liberação de enzimas lisossomais. No MM, altos níveis de IL-6 podem predispor o aparecimento de VLC. (38)

A incidência de vasculite paraneoplásica em pacientes com MM é de, aproximadamente 0,8%. Até o presente momento, existem 19 casos divulgados na literatura. (37,38)

De acordo com o maior artigo sobre o assunto já publicado, a VLC é mais comum no mieloma secretor de IgG do que de IgA. (38)

O surgimento das vasculites pode ocorrer antes, durante ou depois do aparecimento do MM e existe uma tendência à regressão das lesões assim que o tratamento para o mieloma é iniciado. (37)

A VLC foi descrita 2 vezes como a manifestação inicial do mieloma múltiplo. Marini et al relataram 2 pacientes femininas que apresentavam púrpura palpável recorrente, úlceras e necrosas em extremidades, e que posteriormente foram diagnosticadas com MM. (39)

Na maioria das VLCs, estudos de imunofluorescência direta revelam depósitos de imunoglobulinas e/ou complemento nas paredes dos vasos. Entretanto, a porcentagem de biópsias positivas para imunofluorescência direta é reduzida consideravelmente em lesões tardias, especialmente quando mais de 24 horas se passam após o surgimento da púrpura. Por essa razão, na maioria dos casos descritos de VLC associado a MM, a imunofluorescência direta não mostrou depósitos de imunoglobulinas nas paredes dos vasos. (37)

Alguns autores têm sugerido que as paraproteínas do mieloma podem agir como fatores antigênicos e precipitar respostas imunes, mas essas teorias não estão comprovadas pois a existência de imunocomplexos, a queda dos níveis de complemento e o depósito de imunoglobulinas nos vasos afetados nem sempre são observados, pois dependem do tempo transcorrido até o momento da biópsia. (37) O prognóstico da VLC depende primariamente na disponibilidade de tratamento efetivo para a neoplasia concomitante. Como esperado para uma síndrome paraneoplásica, as lesões cutâneas desaparecem após o tratamento do câncer. (37)

Quando um tratamento curativo para a neoplasia não é possível, a VLC paraneoplásica responde ao tratamento com glicocorticóides e agentes imunossupressores. Na maioria dos casos, as mortes são devidas à neoplasia e não às complicações decorrentes da vasculite. (37) No contexto do MM, a VLC está associada a um prognóstico ruim e a uma sobrevivência pequena independentemente da terapia utilizada. (39)

Sánchez et al. sugerem que, em VLCs aparentemente idiopáticas, que não respondem aos tratamentos convencionais, especialmente em pacientes com idade acima de 50 anos, seja feita uma investigação para detectar alguma neoplasia oculta.

(37,39)

Além disso, a abordagem de um paciente apresentando púrpura vascular deve incluir eletroforese das proteínas do soro e da urina para detectar cadeias leves livres.

(38)

#### 3.4.5. Dermatoses Bolhosas

Há diversos relatos indicando a associação entre desordens bolhosas atípicas e MM. Na maioria desses casos, as dermatoses bolhosas não possuem as mesmas características histológicas e imunológicas de desordens bolhosas conhecidas. A proteína M pode ter atividade de anticorpo direcionada contra antígenos da membrana basal, desencadeando sua destruição e a consequente formação de bolhas.

(40)

As paraproteínas têm sido incriminadas como responsáveis pelo desenvolvimento de diversas erupções bolhosas, ligadas a auto-imunidade ou não. Neste último grupo, depósitos de amilóide têm sido considerados responsáveis pelo surgimento de bolhas. No outro grupo das dermatoses ligadas a auto-imunidade, depósitos cutâneos de IgA e IgM têm sido descritos, e tem sido sugerido que as paraproteínas sejam um fator etiológico.

Os relatos de caso de Wong et al. e Barnadas et al. mostram algumas semelhanças em seus quadros clínicos e histológicos: surgimento de vesículas e bolhas anteriormente ao diagnóstico de paraproteinemia, desenvolvimento de vesículas subepidérmicas com infiltrado predominantemente neutrofílico e deposição difusa de paraproteína IgA na derme. (40)

Em resumo, quando um paciente desenvolve vesículas e bolhas e o exame histológico evidencia infiltrado subepidérmico predominantemente neutrofílico, um teste de imunofluorescência direta e um estudo de paraproteínas devem ser realizados com o objetivo de investigar a presença de MM. (41)

As doenças bolhosas observadas no MM incluem Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), Eritema Multiforme, Vesículas Intra-epidérmicas, e Doença de Grover. A ocorrência de NET e Eritema Multiforme são esperadas pois a maioria dos casos de NET são causados por drogas e a maioria dos casos de eritema multiforme incluem medicações e infecções por agentes como herpes simplex virus e *Mycoplasma*

*pneumoniae*. A doença de Grover está associada a diversas neoplasias, incluindo MM, uso de drogas, infecção, calor e sudorese excessivos. O mecanismo patológico para esses dois últimos fatores é a obstrução de glândulas sudoríparas com escape subsequente de suor para dentro da epiderme, causando a dissolução dos desmossomos e levando, assim, à acantólise. (2)

#### 3.4.6. Dermatoses neutrofílicas

O MM tem sido associado a diversas afecções cutâneas, tais como a Síndrome de Sweet, a dermatose pustular subcórnea, o eritema elevatum diutinum e o pioderma gangrenoso. Essas patologias fazem parte do espectro das dermatoses neutrofílicas, e têm sido caracteristicamente associadas à presença de paraproteína da classe IgA. Esclarecimentos acerca dos mecanismos pelos quais níveis anormalmente altos anticorpo monoclonal IgA podem induzir a infiltração de neutrófilos na pele têm sido fornecidas por meio de pesquisas de doenças bolhosas como a dermatose por IgA linear e a dermatite herpetiforme, que também podem ocorrer em um contexto paraneoplásico, e nas quais o acúmulo de neutrófilos é acompanhado pela deposição de IgA ao longo da membrana basal e nas pontas da derme papilar, respectivamente.(42) A seguir, as dermatoses neutrofílicas serão discutidas individualmente.

##### 3.4.6.1. Pioderma gangrenoso

A associação entre pioderma gangrenoso e gamopatias monoclonais IgA é forte. Abscessos assépticos de órgãos podem estar presentes. (1) O pioderma gangrenoso (PG) é uma doença cutânea rara caracterizada por placas e pápulas pustulosas, edematosas e rapidamente crescentes que ulceram e exibem bordas aumentadas violáceas em base necrótica. Tem sido descrito em associação com muitas patologias, incluindo artrite, doença inflamatória intestinal, neoplasias e gamopatia monoclonal. A incidência desta última em PG varia entre diferentes estudos. O PG pode surgir antes, durante ou depois do aparecimento do MM.

A freqüência de gamopatia monoclonal no PG varia de 10 a 18% entre estudos. Na maior série de casos acerca do assunto, 9 de 86 pacientes com PG possuíam gamopatia monoclonal, sendo 7 do tipo IgA, 1 do tipo IgG e 1 do tipo IgM. <sup>(43)</sup>

#### 3.4.6.2. Dermatose pustular subcórnea

A dermatose pustular subcórnea foi descrita por Sneddon e Wilkinson em 1956 como uma entidade distinta da dermatite herpetiforme. É caracterizada pela presença de erupção pustular pruriginosa crônica e recorrente, que pode coalescer, formando padrões circinados ou policíclicos, presente em tronco e áreas intertriginosas de mulheres de meia-idade. Microscopicamente, neutrófilos se acumulam sob a camada córnea, separados de uma epiderme não-espongiótica, com ou sem células acantolíticas e com leve infiltrado perivascular de linfócitos. Essa dermatose tem sido repetidamente associada a paraproteinemias, incluindo o MM, com predominância do tipo IgA. <sup>(3, 44)</sup>

A associação entre DPS e MM certamente não é fruto do acaso. De fato, números crescentes de relatos mostram associação entre desordens linfoproliferativas e dermatoses neutrofílicas. <sup>(44)</sup>

O desenvolvimento de pioderma gangrenoso e DPS simultaneamente foi descrito em 12 pacientes na literatura. <sup>(43)</sup>

Vaccaro et al sugerem a importância de realizar avaliações regulares com imunoeletroforese em pacientes com DPS. <sup>(44)</sup>

#### 3.4.6.2. Síndrome de Sweet

A síndrome de Sweet (SS), também chamada de dermatose neutrofílica febril aguda, foi descrita pelo médico Robert Sweet em 1964. É caracterizada por febre, neutrofilia e surgimento abrupto de múltiplas placas elevadas, assimétricas, eritematosas e dolorosas em face, pescoço, tórax e extremidades superiores de mulheres de meia-idade. Histologicamente, ocorre um denso infiltrado dérmico neutrofílico, sem a presença de vasculite leucocitoclástica. <sup>(2,45)</sup>

A maioria dos casos de SS é idiopática, entretanto, ela pode ocorrer como uma reação medicamentosa e como resultado de uma síndrome paraneoplásica em cânceres sólidos ou hematológicos, sendo especialmente encontrada na leucemia mielóide aguda, nos linfomas e nas síndromes mielodisplásicas. (45,46)

O fator estimulante de colônias de granulócitos (FECG) é um fator de crescimento específico de neutrófilos e pode ter um papel crítico na patogênese da SS. Ele aumenta as contagens de neutrófilos e intensifica a ativação e quimiotaxia dessas células, levando a neutrofilia periférica e infiltração neutrofilica da derme. (46) Esse fator tem sido utilizado no tratamento da neutropenia febril. A SS iatrogênica causada pelo uso de FECG tem sido cada vez mais reconhecida, como demonstrado por 2 relatos de SS que surgiram após 2 semanas de tratamento. O FECG endógeno também pode ter um papel no desenvolvimento da SS, visto que os seus níveis se elevam drasticamente antes do aparecimento dos sintomas e se reduzem durante a fase de recuperação. (45)

A associação entre SS e MM foi descrita em 14 casos, sendo 7 do tipo IgG, 4 do tipo IgA e 1 do tipo cadeia livre kappa e nos dos 2 casos restantes, o tipo de paraproteína não foi identificado. (46) A SS no contexto do MM é provavelmente uma síndrome paraneoplásica secundária a níveis elevados de FECG ou um aumento da sensibilidade a esse fator, como resultado de sinalização intracelular alterada. (45)

Estudos têm demonstrado que células plasmáticas secretoras de IgG possuem uma constelação de moléculas de adesão envolvidas no tráfego de leucócitos. Também foi demonstrado que o FECG aumenta a expressão de receptores Fc para IgG em neutrófilos. (46) Portanto, Pacientes com mieloma secretor de IgG podem ter risco aumentado de desenvolver SS. (45)

Diagnósticos diferenciais incluem: eritema multiforme, eritema elevatum diutinum, eritema nodoso e pioderma gangrenoso. (46)

#### 3.4.6.3. Eritema Elevatum Diutinum

Embora rara, a associação entre eritema elevatum diutinum (EED) e MM é muito forte. (1) Essa afecção é uma forma de vasculite cutânea caracterizada por vasculite leucocitoclástica em um estágio inicial da doença e pela presença de tecido

de granulação, fibrose e deposição de material lipídico em estágios tardios. Diversos relatos têm documentado a associação entre essa patologia e a gamopatia monoclonal. O EED geralmente precede o aparecimento de paraproteinemias.

O EED é caracterizado pela presença de pápulas, placas e nódulos assintomáticos, firmes e de coloração variando de vermelha a acastanhada. As lesões são distribuídas simetricamente em regiões acrais e faces extensoras de extremidades. A etiologia da doença não é bem compreendida, mas acredita-se que seja causada por uma vasculite de pequenos vasos em resposta a exposição de antígenos. Devido à detecção de imunocomplexos, essa afecção é classificada como uma vasculite por imunocomplexos. Existem numerosas descrições acerca de associações entre EED e MM, gamopatia monoclonal, doenças auto-imunes e infecções crônicas.

Dentre os diagnósticos diferenciais, incluem-se granuloma anular, sarcoidose, pseudolinfoma, granulomatose de Wegener e reticulohistiocitose multicêntrica.

Em mais de 20 pacientes com EED foi descrita uma associação com paraproteinemias por IgA. Isso requer vigilância a longo prazo dado o potencial para progressão da gamopatia monoclonal inicialmente benigna para MM. De forma interessante, quando a progressão ocorre, as lesões permanecem inafetadas pelo MM.

(47)

Reconhecendo a raridade da doença e a frequência relativamente alta de sua associação com gamopatias monoclonais, a imunoeletroforese e a imunofixação devem ser realizadas na avaliação laboratorial de pacientes com EED. (3)

#### 3.4.7. Edema Angioneurótico adquirido

O edema angioneurótico adquirido consiste em exacerbações recorrentes de edema subcutâneo e/ou de mucosas. Pode ser uma ameaça à vida, especialmente nos casos de edema laríngeo. A gamopatia monoclonal, mediante sua atividade de anticorpo, reduz a atividade do inibidor de esterase C1. (1)

#### 3.4.8. Escleromixedema



O escleromixedema, também referido como mucinose papular e líquen mixedematoso generalizado, é uma desordem rara caracterizada por pápulas e placas agrupadas, firmes, de consistência semelhante a cera. A coloração pode ser eritematosa, creme ou semelhante à pele normal. Podem ser localizadas ou generalizadas. Graus variados de

eritema estão presentes, refletindo a inflamação e depósito mucinoso na pele. O escleromixedema é uma variante crônica distinta do líquen mixedematoso que exhibe pápulas disseminadas, densamente agrupadas e coalescentes e espessamento difuso da pele, lembrando esclerodermia, embora seja distinta dessa entidade clínica e histologicamente. A doença possui predileção pelo dorso das mãos, faces extensoras das extremidades e face. O MM tem sido fortemente associado ao escleromixedema.

(3)

#### 3.4.9. Escleredema de Buschke

O escleredema é uma desordem fibromucínica do tecido conjuntivo de causa desconhecida. É caracterizada por edema firme que tipicamente afeta tronco, face e pescoço. Buschke sugeriu a denominação “escleredema adultorum” com o objetivo de diferenciar a patologia do escleredema neonatorum. Entretanto, o termo “escleredema” ou “escleredema de Buschke” tem sido preferido, pois crianças também podem ser afetadas. Três grupos clínicos de escleredema têm sido identificados. O grupo I é caracterizado por um aparecimento abrupto da doença após uma infecção respiratória aguda. O prognóstico é geralmente excelente e a resolução ocorre em alguns meses. O grupo II é marcado pela associação entre escleredema de longa duração e diabetes mellitus severo descompensado. O grupo III envolve lesões cutâneas de longa duração sem a presença de doenças sistêmicas como diabetes mellitus. Dentre esse grupo estão os casos mais fortemente associados às gamopatias monoclonais.

O escleredema tem sido descrito em associação com MM e GMSI. A maioria dos pacientes apresenta doença disseminada sem história prévia de infecções do trato respiratório superior ou diabetes mellitus. Nesses pacientes, que são geralmente mais jovens, a doença toma um curso protraído em comparação com aqueles pacientes

quem possuem escleredema sem gamopatia. Além disso, é observada uma predominância feminina modesta. Alguns indivíduos possuem história de gamopatia monoclonal de muitos anos (5 a 22), e o MM se desenvolve anos mais tarde.

Imunoelektroforese ou imunofixação são recomendadas para todos os pacientes com escleredema para excluir a possibilidade de MM. (3)

#### 3.4.10. Espículas Hiperqueratóticas

As espículas cutâneas, especialmente aquelas em ocorrem em nariz, face e couro cabeludo, têm sido relatadas como um sinal paraneoplásico característico do MM. Essa manifestação ocorre principalmente em homens caucasianos. Esse fato pode ser explicado pela maior freqüência de MM encontrada nesse grupo, entretanto, o pequeno número de casos não permite que essa conclusão seja completamente aceita. (48,49) As lesões são geralmente caracterizadas por espículas queratóticas amareladas predominantemente localizadas em face, nariz, couro cabeludo, e ocasionalmente, região lombar. (50)

As espículas cutâneas têm sido descritas em associação com insuficiência renal crônica, doença de Crohn, hipovitaminose A, infecção por HIV, linfoma e outras neoplasias. As hipóteses patogênicas acerca da formação das lesões incluem uma possível alteração na queratinização normal, ou um atividade auto-anticorpo na imunoglobulina monoclonal modificando o processo de queratinização. Bork et al. foram os primeiros a demonstrar que essas espículas foliculares continham paraproteínas do mieloma e crioglobulinas precipitadas nos infundíbulos foliculares. A hipótese é que essas espículas eram uma manifestação clínica de crioglobulinemia, pois elas eram restritas a áreas expostas ao frio. Entretanto, nem todos os casos descritos têm sido associados à presença de crioglobulinas séricas, e nem todas as espículas continham paraproteínas monoclonais. (48,49) A ausência de um elo direto entre a erupção espicular e o MM leva à conclusão de que a criação da espiculose é complexa e pode envolver mais de um mecanismo, que incluem o tipo de paraproteína envolvida, o estágio do mieloma e fatores individuais de cada paciente. (51)

Há 16 casos descritos na literatura de espiculose associada ao MM. Em cerca de metade dos relatos, o surgimento das espículas precedeu o diagnóstico de MM. Na

maioria dos casos descritos até a atualidade, as lesões foram caracterizadas por uma pobre resposta a tratamento tópicos e a quimioterapia sistêmica foi o tratamento de escolha. (51,52)

No relato de Tay et al., uma paciente de 55 anos com história de MM há 2 anos passou a apresentar espículas hiperqueratóticas filiformes, dolorosas e pruriginosas em asas nasais e nas regiões zigomáticas e frontal. As lesões eram facilmente removíveis, sem sangramento subsequente. Ao estudo histopatológico, foram observados os seguintes achados: paraqueratose infundibular, hiperqueratose e acantose branda com evidência de tamponamento folicular. A derme superficial mostrou um infiltrado linfo-histiocítico perivascular e não havia aumento da deposição de mucina ou infiltrado de células plasmáticas. A análise imunoeletroforética não demonstrou imunoglobulinas nas espículas, e também não havia crioglobulinemia. (48)

Miller et al. relataram a presença de espículas em face, cabelos e cílios de uma paciente feminina de 70 anos com histórico de MM. O estudo microscópico das espículas capilares demonstraram material eosinofílico amorfo entre os queratinócitos da raiz, o que provavelmente indica a presença de proteína monoclonal sérica. As aberturas foliculares estavam preenchidas por escamas paraqueratóticas que se quebravam, formando as espículas capilares. A imunoeletroforese das espículas provenientes da face e dos cabelos revelaram a presença de paraproteína IgG, a mesma identificada no sangue da paciente. (53)

O surgimento de espículas cutâneas hiperqueratóticas pode ser a apresentação inicial do mieloma. Em pacientes com MM estabelecido, as espículas cutâneas podem ser reconhecidas como um possível sinal de progressão da doença ou de recorrência, (48,51) sugerindo um estágio avançado de doença. Tem sido descrito que resposta cutânea ao tratamento parece não ter relação com a resposta à doença de base. (48)

Em conclusão, as espículas hiperqueratóticas no MM não são patognomônicas de MM, porém, são altamente características e devem ser reconhecidas como um marcador de doença progressiva, indicando um prognóstico ruim. (48,51)

#### 3.4.11. Histiocitose por cristais

O acúmulo intra-histiocítico de imunoglobulinas cristalizadas é uma rara manifestação de gamopatias monoclonais. <sup>(54)</sup>

A patogênese tem início com a produção de imunoglobulinas anormais pelas células neoplásicas, que são fagocitadas pelos histiócitos. Na quase maioria dos casos, a cadeia leve associada foi do tipo kappa. Acredita-se que essa cadeia leve seja menos solúvel do que a cadeia lambda dentro de condições intralisossomais. A proteólise lisossomal deficiente leva a inclusões de membrana que se cristalizam. Ao exame ultra-estrutural, os histiócitos estão repletos de numerosos cristais envelopados por citomembranas lisossomais. Esse tipo celular já foi descrito em diversos tecidos, incluindo a medula óssea, rins, tireóide, baço, conjuntiva, glândulas lacrimais, glândula parótida, língua, seios nasais, nasofaringe, pulmões, pleura, linfonodos, bexiga e trato gastro-intestinal. A infiltração da pele e hipoderme tem sido raramente descrita.

Esta afecção pode representar uma reação a altos níveis circulantes de imunoglobulinas.

No relato de Pock et al., o envolvimento cutâneo precedeu a manifestação de MM em 4 anos. Ao exame, a paciente de 64 anos apresentava uma placa eritemato-33

violácea infiltrada com superfície verrucosa. O diagnóstico de histiocitose por cristais foi estabelecido por análise histológica e ao mesmo tempo foram revelados paraproteinemia e MM.

A histiocitose por cristais não requer tratamento específico e geralmente responde ao tratamento da doença neoplásica de base. Após o tratamento, o paciente descrito por Pock et al. mostrou regressão da infiltração e eritema em aproximadamente 50%. <sup>(55)</sup>

#### 3.4.12. Outras neoplasias

Além do plasmocitoma cutâneo, outras neoplasias malignas encontradas em pacientes com MM incluem carcinoma escamocelular (CEC), carcinoma basocelular, sarcoma de Kaposi e melanoma. Tais achados não surpreendem, pois pacientes imunocomprometidos possuem risco aumentado de desenvolver neoplasias, como resultado de uma imunidade celular prejudicada e maior susceptibilidade a vírus

oncogênicos. Além disso, a imunossupressão desses pacientes atua como fator de risco importante para o desenvolvimento de CEC.

O sarcoma de Kaposi não tem sido associado com frequência ao MM, havendo apenas 18 casos descritos na literatura. Os agentes imunossupressores utilizados no tratamento do mieloma podem ser o fator predisponente mais significativo do Sarcoma de Kaposi. (2)

Sendo o MM uma doença, na maioria dos casos, de idosos, a ocorrência de queratose seborréica, lentigo solar e poroma écrino é esperada e tida como um resultado do envelhecimento, sem associação com o MM ou o seu tratamento. (2)

#### 4. Conclusão

A melhora nas condições sanitárias, educacionais e econômicas da população brasileira tem se refletido em uma maior expectativa de vida. O envelhecimento da população, até pouco tempo associado apenas aos países desenvolvidos, começa a ser alvo de preocupação no Brasil. A Organização Mundial de Saúde estima que no ano de 2050, haverá 2 bilhões de idosos no mundo, dos quais 80% estarão em países emergentes e desenvolvidos. No contexto da Medicina, é esperado que o aumento na quantidade de idosos se reflita em maiores incidências de doenças crônicas e neoplasias, dentre elas, o Mieloma Múltiplo. Diante deste panorama, é necessário que médicos estejam devidamente familiarizados com as características típicas e atípicas desta patologia.

Embora pouco conhecido, o espectro de doenças cutâneas encontradas em associação com MM é amplo e intrigante. Tais alterações podem surgir como a primeira manifestação da neoplasia subjacente, demonstrando a importância da identificação correta das lesões, do levantamento de suspeitas diagnósticas compatíveis com o quadro clínico do paciente e da investigação rápida da presença de gamopatia monoclonal.

Além de preceder o diagnóstico de MM, as manifestações dermatológicas também podem ocorrer durante o curso da doença, bem como indicar recidivas e mau prognóstico. Nos dias atuais, o emprego de novas drogas e o aprimoramento das técnicas de transplante de medula óssea têm tornado necessário um conhecimento

amplo das reações dermatológicas que ocorrem no contexto do tratamento do mieloma.

Futuramente, maiores investigações de pacientes com MM e doenças cutâneas levarão a um melhor entendimento acerca de sua patogênese e ao desenvolvimento de tratamentos mais eficazes. Essas observações também promoverão maiores conhecimentos acerca da patogênese das gamopatias monoclonais e dos fatores que regulam a progressão para neoplasias de células plasmáticas. <sup>(3)</sup>

Diante do exposto, conclui-se que as manifestações dermatológicas do MM não devem ser de conhecimento estrito do dermatologista. O aumento esperado da prevalência dessa neoplasia torna necessária a divulgação dessas manifestações entre múltiplas especialidades.

## 5. Referências Bibliográficas

1. O Decaux, E Laurat, A Perlat, C Cazalet, P Jeco, B Grosbois. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20:457–461.
2. IB Bayer-Garner, BR Smoller. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:497-507.
3. MS Daoud, JA Lust, RA Kyle, MR Pittelkow. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 507-535.
4. Kumar S. Multiple myeloma – current issues and controversies. *Cancer Treatment Reviews* 36S2 (2010) S3–S11.
5. Yeh HS, Berenson JR. Myeloma bone disease and treatment options. *European journal of cancer*. 42 (2006) 1554 –1563.
6. Palumbo A, Davies F, Kropff M, Bladé J, Delforge M, da Costa FL, Sanz RG. Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* (2010) 89:803–811.
7. Goto T, Maeshima A, Oyamada Y, Kato R. Definitive diagnosis of multiple myeloma from rib specimens resected at a thoracotomy in a patient with lung cancer. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010;10:1051-1053.
8. Ludwig H, Beksak M , Bladè J, Boccadoro M. Current Multiple Myeloma Treatment Strategies with Novel Agents: A European Perspective. *The Oncologist* 2010;15:6–25.
9. Jagannatha S, Dimopoulosb DA, Lonialc S. Combined proteasome and histone deacetylase inhibition: A promising synergy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia Research* 34 (2010) 1111–1118.
10. Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB. Aspectos epidemiológicos do câncer no município de São Paulo. *Fatores de risco*, 2003. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo, 2003.
11. Hungria VT *et al*. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93(5) 791.

- 12.** Hungria VT *et al.* South American Multiple Myeloma Study: Epidemiological and clinical characteristics of 751 patients. *Haematologica*. 2005;90 (s1):abstract 521.
- 13.** Yaccoby S. Osteoblastogenesis and tumor growth in myeloma Leuk Lymphoma. 2010 February ; 51(2): 213–220.
- 14.** Weide R, Koppler H, Antras L, Smith M . Renal toxicity in patients with multiple myeloma using zoledronic acid vs. ibandronate - a retrospective medical records review. *Journal of Cancer research* January-March 2010 Volume 6 issue 1.
- 15.** Morabito F, Gentile M, Mazzone C. Therapeutic approaches for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel drugs *European Journal of Haematology* 85 (181–191) a 2010.
- 16.** Ghobrial IM, Stewart AK. ASH evidence-based guidelines: what is the role of maintenance therapy in the treatment of multiple myeloma? *Hematology* 2009 (587-589)
- 17.** Azaïsa I, Braulta R, Debiaisa F. New treatments for myeloma. *Joint Bone Spine* 77 (2010) 20–26.
- 18.** Chanan-Khan AA, Borrello I, Lee KP, Reece DE. Development of target-specific treatments in multiple myeloma *British Journal of Haematology*, 151, 3–15.
- 19.** PB Haribhakti. Multiple Myeloma with Extramedullary Plasmacytomas. *Brit Med J*. 1966; 2: 1118.
- 20.** XD Wang, H Shen, ZH Liu. Diffuse haemorrhagic bullous amyloidosis with multiple myeloma. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2007; 33: 94–96.
- 21.** KL Wu, F Heule, K Lam, P Sonneveld. Pleomorphic presentation of cutaneous lesions associated with the proteasome inhibitor bortezomib in patients with multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:897-900.
- 22.** P Ludek, H Roman, A Zdenek, K Marta, K Andrea, V Jiri. Skin lesions induced by bortezomib. *Haematologica* 2005; 90: 118.
- 23.** S Sanchez-Politta, L Favet, K Kerl, PY Dietrich, V Piguet. Bortezomib-Induced Skin Eruption. *Dermatology* 2008; 216: 156–158.
- 24.** Cyclophosphamide-associated acneiform drug eruption in a patient with multiple myeloma *J Am Acad Dermatol* 2010; 65:657-658



25. HP Sviggum, MDP Davis, SV Rajkumar, A Dispenzieri. Dermatologic Adverse Effects of Lenalidomide Therapy for Amyloidosis and Multiple Myeloma. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 1298-1302.
26. RB Turner, HA Haynes, SR Granter, DM Miller. Acquired cutis laxa following urticarial vasculitis associated with IgA myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1052-7
27. McCarty MJ, Davidson JM, Cardone JS, Anderson LL. Cutis laxa acquisita associated with multiple myeloma: a case report and review of the literature.
28. Maruani A, Arbeille B, Machet MC, Barbet C, Laure B, Martin L, Machet L. Ultrastructural Demonstration of a Relationship between Acquired Cutis Laxa and Monoclonal Gammopathy. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 406–408.
29. New HD, Callen JP. Generalized Acquired Cutis Laxa Associated With Multiple Myeloma With Biphenotypic IgG-gamma and IgA-kappa Gammopathy Following Treatment of a Nodal Plasmacytoma. *Arch Dermatol*. 2011;147(3):323-328.
30. Scott MA, Kauh YC, Luscombe HA. Acquired cutis laxa associated with multiple myeloma. *Arch Dermatol* 1976 Jun 1;112(6):853-5.
31. Kim DP, Klein PA. Acquired cutis laxa in a 55-year-old female with multiple myeloma and serologic evidence of systemic lupus erythematosus. *Dermatol On J* 2011; 17: 7.
32. A Rosmaninho, A Guimas, M Selores, I Fernandes, I Amorim. Diffuse plane xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *An Bras Dermatol*. 2011; 86: 50-2.
33. AJ Wood, MV Wagner. Necrobiotic Xanthogranuloma: A Review of 17 Cases With Emphasis on Clinical and Pathologic Correlation. *Arch Dermatol* 2009; 145: 279-284.
34. S Langlois, P Brochot. Necrobiotic xanthogranuloma with multiple myeloma: Case report and pathogenic hypotheses. *Joint Bone Spine* 2006; 7: 113–123
35. S Kossar, RB Winkelmann. Necrobiotic Xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 257-270.
36. O Faim, M Hamidou. Vasculitides Associated With Malignancies: Analysis of Sixty Patients. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57: 1473–1480
37. Sánchez, N., Canedo, I., García-Patos, P., De Unamuno Pérez, P., Benito, A. and Pascual, A. Paraneoplastic vasculitis associated with multiple myeloma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2004; 18: 731–735.

38. P. Peterlin, T Poge, N Blin, P Moreau, M Hamidou, C Agard. Paraneoplastic Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis Disclosing Multiple Myeloma: A Case Report. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2011; 11:373-4
39. Kembre PS, Mahajan S, Kharkar V, Khopkar U. Cutaneous vasculitis as a presenting feature of multiple myeloma: A report of 2 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 437-9.
40. Gul U, Kilic A, Gonul M, Cakmak SK, Heper AO. A case of multiple myeloma presenting as a bullous dermatosis. *Indian J Dermatol* 2008;53:83-4
41. Barnadas MA, Gelpi C, Martinez L, Currel R, Martino R, Alomar A. Acquired bullous dermatosis associated with IgA multiple myeloma: a case report. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 1174–1177.
42. Wong DA, Hunt MJ, Stapleton K. IgA multiple myeloma presenting as an acquired bullous disorder. *Austr J Dermatol* 1999; 40: 31-34
43. Ahmad K, Ramsay B. Pyoderma gangrenosum associated with subcorneal pustular dermatosis and IgA myeloma. *Clinical and Experimental Dermatology*, 34, 46–48
44. Vaccaro M, Cannavo SP, Guarneri B. Subcorneal pustular dermatosis and IGA myeloma : a uncommon association but probably not coincidental. *Europ J of Dermatol* 1999; 9: 644-6
45. Garner IBB, Fox MC, Smoller BR. Sweet syndrome in multiple myeloma: a series of six cases. *J Cut Pathol* 2003; 30: 261-264
46. H Belhadjali, S Chaabane, L Njim, M Youssef, A Zakhama, J Zili. Sweet's syndrome associated with multiple myeloma. *Acta Dermatoven* 2008; 17: 31-33.
47. Soubeiran E, Wacker J, Hauber I, Hartschuh W, Erythema elevatum diutinum with unusual clinical appearance. *JDDG* 2008; 6:303–305
48. LK Tay, FL Lim, HJ Ng, H-Y Lee, S-M Pang, T Thirumoorthy. Cutaneous follicular hyperkeratotic spicules – the first clinical sign of multiple myeloma progression or relapse. *International Journal of Dermatology* 2010; 49: 934–936
49. R Satta, G Casu, F Dore, M Longinotti, F Cottoni. Follicular spicules and multiple ulcers: cutaneous manifestations of multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 736-40.
50. R.P. Braun, A.M. Skaria, J.H. Saurat, L. Borradori. Multiple Hyperkeratotic Spicules and Myeloma. *Dermatology* 2002;205:210–212

- 51.** Dalal A, David M, Feinmesser M, Trattner A. Multiple Myeloma unveiled by multiple hyperkeratotic spicules. *IMAJ Isr Med Assoc J* 2010; 12: 709-710
- 52.** L Requena, JL Sarasa, FO Masllorens, L Martin, E. Piqué, M Olivares, MC Fariña, E Prieto, E Pacho, JG Octavio. Follicular spicules of the nose: A peculiar cutaneous manifestation of multiple myeloma with cryoglobulinemia. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 834-9
- 53.** Miller JJ, Anderson BE, Ioffreda DM, Bongiovanni BM, Fogelberg AC. Hair casts and cutaneous spicules in multiple myeloma. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1665-1666.
- 54.** Papla B, Spolnik P, Rzenno Ewa, Rudzki Z, Oko K, Szczepa W, Dbro W, Stachura J. Generalized crystal-storing histiocytosis as a presentation of multiple myeloma: a case with a possible pro-aggregation defect in the immunoglobulin heavy chain. 2003.
- 55.** Pock L, Stuchlik D, Hercogova J. Crystal storing histiocytosis of the skin associated with multiple myeloma. *International Journal of Dermatology* 2006; 45: 1408–1411