

Amiloidosis cutánea y su tratamiento

Cutaneous amyloidosis and its treatment

DRA. ADRIANA MIRANDA GÓMEZ*, DRA. GABRIELA FRÍAS ANCONA**,
DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO***

*Dermatóloga; **Médico adscrito; ***Jefe del Servicio de Dermatología

Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre, ISSSTE

RESUMEN

EL DEPÓSITO EXTRACELULAR ANORMAL DE PROTEÍNAS FIBROSAS AMILOIDES SE CONOCE CON EL TÉRMINO DE AMILOIDOSIS. ESTE DEPÓSITO SE PUEDE ENCONTRAR EN UNO O VARIOS ÓRGANOS, ASÍ COMO EN LA PIEL. LA CLASIFICACIÓN DE AMILOIDOSIS CUTÁNEA INCLUYE TRES TIPOS SEGÚN SU MORFOLOGÍA: MACULAR, PAPULAR O LIQUENOIDE Y NODULAR. EL TRATAMIENTO DE ESTAS FORMAS LOCALIZADAS HA SIDO MUY CONTROVERTIDO Y HASTA EL MOMENTO NO EXISTE UN TRATAMIENTO DE ELECCIÓN. EN ESTE TRABAJO SE PRESENTA UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y SE EXPONEN LOS BENEFICIOS Y DESVENTAJAS DE CADA UNA DE LAS FORMAS TERAPÉUTICAS.

ABSTRACT

THE ABNORMAL EXTRACELLULAR DEPOSITS OF FIBROUS PROTEINS OF AMYLOID TYPE IS KNOWN AS AMYLOIDOSIS. THIS COULD BE FOUND IN SEVERAL ORGANS OR TO BE PRESENT JUST IN ONE. WHEN THIS IS LOCALIZED TO THE SKIN, IT IS KNOWN AS CUTANEOUS AMYLOIDOSIS. THERE ARE THREE TYPES OF CUTANEOUS AMYLOIDOSIS: MACULAR, PAPULAR OR LICHENOID, AND NODULAR FORM. THE TREATMENT HAS BEEN VERY DISCUSSED, AT PRESENT THERE IS NO TREATMENT OF CHOICE. WE MADE A REVIEW AND HERE WE EXPOSE THE BENEFITS AND DISADVANTAGES OF EACH THERAPEUTIC OPTION.

Introducción

La proteína amiloide fue descrita en 1854 por Rudolf Virchow, quien le dio este nombre por su parecido con el almidón (*starch-like*) y su afinidad al yodo,³ y en 1927 Gutmann describió la amiloidosis cutánea.

La amiloidosis es un grupo de enfermedades que se caracteriza por el depósito extracelular anormal de proteínas fibrosas amiloides y se clasifica en sistémica y localizada, entendiendo por sistémica aquella que involucra más de un órgano (cuadro 1).

La amiloidosis cutánea se presenta de forma primaria o secundaria en procesos inflamatorios como acné, lepra, psoriasis e, inclusive, en carcinoma basocelular.

Según su morfología, la amiloidosis cutánea puede ser macular, papular o liquenoide y nodular.¹

El origen de las proteínas

Actualmente se conocen al menos 21 proteínas diferentes causantes de depósitos de amiloide. A pesar de que tienen estructuras y funciones heterogéneas, todas ellas pueden generar fibras amiloides morfológicamente indistinguibles. La forma genérica de dichas fibras tiene una estructura dominante que depende de los puentes de hidrógeno entre un grupo amida y uno carbonilo formando una cadena principal que conforma proteínas “camaleónicas”.

Secundario a los cambios de dichas proteínas, se reacomodan en estructuras diversas, predominantemente en forma laminar antiparalela o beta. Estas proteínas precursoras dependen de factores ambientales y locales para su almacenamiento, lo que da lugar a patologías específicas como amiloidosis sistémica o cutánea y enfermedad de Alzheimer, entre otras.⁴

Las proteínas fibrilares amiloides que más se han estudiado son las cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales, las cuales dan origen a la proteína AL (amiloides de cadenas ligeras), responsable de la forma sistémica primaria y de la asociada a discrasia de células plasmáticas, así como a la proteína AA (amiloides A sérico) depositada en las for-

CORRESPONDENCIA:

Luis Cabrera # 603 PB. Col. San Jerónimo Lídice.
CP 10200. Magdalena Contreras. México, D.F.
famiranda@hotmail.com

CUADRO I

Clasificación clínica de la amiloidosis

Sistémica	Localizada
<p>Primaria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discrasia oculta de células plasmáticas • Asociada a discrasias de células plasmáticas 	<p>Síndromes hereditarios</p>
<p>Secundaria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades crónicas (tuberculosis, lepra, osteomielitis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet, LES, Crohn, Hodgkin, tumores sólidos) 	<p>Amiloidosis focal senil</p>
<p>Amiloidosis senil</p>	<p>Amiloidosis asociada a hemodiálisis</p>
<p>Síndromes heredofamiliares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formas neuropáticas (HAD): polineuropatía amiloide familiar • Formas no neuropáticas (HAD): tipo Ostertag • Formas nefropáticas: fiebre del Mediterráneo (HAR) tipo Muckle-Wells (HAD) • Formas cardiomiopáticas: cardiomiopatía con persistencia atrial 	<p>Depósitos oculares</p>
	<p>Amiloidosis endócrina</p>
	<p>Angiopatía cerebral amiloide</p>
	<p>Amiloidosis nodular</p>
	<p>Amiloidosis cutánea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primaria • Secundaria

mas sistémicas secundarias a infecciones crónicas y a procesos inflamatorios y algunos síndromes hereditarios. También existe una forma —la proteína β_2 microglobulina— asociada a hemodiálisis.

Los depósitos de este material pueden contener otras proteínas amiloides no fibrilares. Cerca de 15% corresponde al componente amiloide P (AP), una glicoproteína que da estabilidad y que se deriva del componente sérico amiloide P (SAP) que se encuentra en el plasma de personas sanas.⁴⁵

Mientras que en las formas cutáneas se ha demostrado que el daño epidérmico focal es secundario a fenómenos de degeneración de los tonofilamentos, apoptosis de queratinocitos y formación de cuerpos coloides.⁴⁵

Epidemiología

La epidemiología de las diferentes variedades de amiloidosis no se conoce bien. En un estudio realizado en Estados Unidos se encontró una incidencia anual de 8.9 casos por millón de habitantes en un periodo de 40 años. Con esos datos se estima una incidencia de 2,225 nuevos casos al año de amiloidosis AL en ese país. Sin embargo, no existen estudios que informen la incidencia de la amiloidosis AA.⁴

Cuadro clínico

La afección cutánea se presenta principalmente en: a) formas primarias sistémicas, b) síndromes heredofamiliares y c) cutáneas localizadas, y no es frecuente encontrarla en las formas sistémicas secundarias.

En la amiloidosis sistémica la topografía involucrada predomina en áreas flexurales como cuello y axilas, o bien

en párpados —donde se observa el signo de “ojos de mapache”—, región anogenital, periumbilical y pliegues nasogenianos. Morfológicamente se observan lesiones purpúricas, petequias y equimosis espontáneas hasta en un 15%, que pueden alternar con pápulas y nódulos céreos lisos y brillantes que alternan con máculas de apariencia hemorrágica.^{6,8} Se han descrito algunas manifestaciones menos comunes como ampollas subepidérmicas que pueden ser hemorrágicas, lesiones parecidas a cutis laxo o “pseudoxantoma elástico-like”, erupción tipo xantomas y cambios esclerodermiformes.^{10,11} En piel cabelluda es frecuente la alopecia difusa o localizada. Los cambios ungueales más comunes son los distróficos, representados por uñas opacas con estrías longitudinales, en vidrio de reloj o hemorragias filiformes, onicolisis e inclusive anoniquia.^{6,7} En mucosas, la macroglosia con o sin disfonía nos debe hacer pensar en este padecimiento.

La forma cutánea de amiloidosis nodular (AN) se ha llamado plasmocitoma extramedular. Aunque se considera benigno, es importante que se vigile pues, de acuerdo con la literatura, existe un riesgo de entre 15 y 50% de desarrollar paraproteinemia y amiloidosis sistémica. Los nódulos que se localizan principalmente en miembros inferiores, cara, tronco y genitales, únicos o múltiples, de apariencia cérea, color rosa, café o violáceo, que varían de milímetros a centímetros, pueden presentar atrofia en el centro.^{3,6,7,9}

La amiloidosis cutánea macular (AM), cuya localización más frecuente es en espalda, nalgas, pecho y miembros inferiores, se caracteriza por máculas hiperpigmentadas reticulares de color café gris (foto 1).^{3,7,9}

La amiloidosis papular o liquenoide (AP) se presenta con topografía clásica en la cara anterior de las tibias, se puede extender al dorso de los pies, muslos y abdomen, con pápulas múltiples firmes, color piel o café, de 5 mm, con una distribución lineal característica y escama fina en su superficie (fotos 2 y 3).^{3,7,9}

Algunos pacientes presentan tanto máculas como pápulas, por lo que se le denomina amiloidosis bifásica.^{12,13}

El síntoma principal de las formas cutáneas es el prurito incoercible.

Histopatología

En los cortes histopatológicos el depósito de amiloide se observa como material eosinófilo, amorfo y homogéneo (foto 4). Los cúmulos se encuentran de manera difusa en dermis reticular y tejido adiposo e infiltrando los vasos sanguíneos, el músculo erector del pelo, las glándulas sebáceas

y sudoríparas, y se acompaña de un infiltrado profuso de células plasmáticas. En las formas maculares y liquenoides, el depósito es escaso en dermis papilar y existe adelgazamiento de la red de crestas. La diferencia entre ellas es que la primera presenta incontinencia pigmentaria y escasos queratinocitos necróticos, mientras que en la segunda se observa acantosis, hipergranulosis e hiperqueratosis.

Es muy útil que se identifique el material amorfo que presenta birrefringencia verde manzana en la tinción con rojo Congo bajo luz polarizada (foto 5); metacromacia en tinción violeta cristal o azul de toluidina, y fluorescencia bajo Tioflavina T.¹ Por medio de microscopía electrónica se observa una ultraestructura como malla de fibras pareadas de 6-10 nm rígidas y lineales, no ramificadas, de configuración plana antiparalela β .² El diagnóstico de amiloidosis cutánea nos obliga a investigar involucro sistémico, con la toma de biopsia para buscar depósitos amiloides en órganos



Foto 1. Amiloidosis macular.



Foto 2. Liquen amiloideo.



Foto 3. Liquen amiloideo. Imagen de "cartón de huevos".

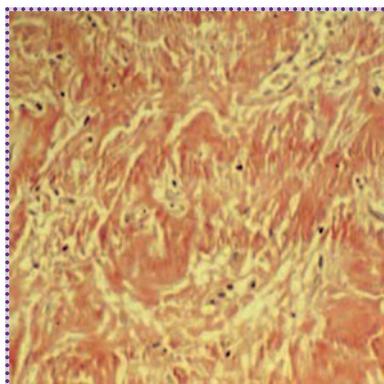


Foto 4. Amiloidosis cutánea, corte histológico con H&E.

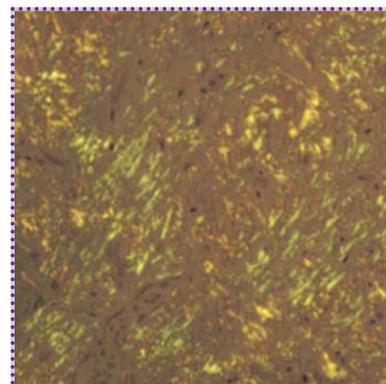


Foto 5. Amiloidosis cutánea, birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada.

específicos de acuerdo con el cuadro clínico y de laboratorio del paciente (cuadros 2 y 3).^{1,14}

Pronóstico

El pronóstico depende de las asociaciones presentes, por ejemplo, del mieloma múltiple o las discrasias sanguíneas, o bien si hay falla cardíaca o renal.¹

La amiloidosis cutánea tiene buen pronóstico para la vida. L. W. Ollague estudió la evolución natural en una población de 48 pacientes con diagnóstico de diferentes tipos de amiloidosis cutánea y encontró que 37,5% de los enfermos con formas primarias tiende a involucionar espontáneamente después de cinco años; la capacidad de esta regresión es directamente proporcional al tiempo de la enfermedad. La mejoría se observó en 44,8% de los pacientes mayores de 35 años de edad y la presentación liquenoide fue la más persistente.¹⁵

Tratamiento

El tratamiento depende de la forma clínica de amiloidosis, los órganos afectados y sus manifestaciones sistémicas.

Para la amiloidosis sistémica (AL), que con frecuencia se encuentra asociada a la discrasia monoclonal de células plasmáticas, el uso de quimioterapia es necesario. Se ha propuesto la utilización de agentes alquilantes como el melfalan por vía oral en combinación con prednisona, para prolongar la sobrevida de los pacientes de seis a nueve meses a 16-18 meses. Sin embargo, sólo es efectivo en 25% de los enfermos y una desventaja es que toma meses en tener una respuesta aparente.^{19,20} En el estudio de R. A. Kyle se trató de agregar a estos dos fármacos la colchicina, pero no hubo mejoría ni clínica ni en la sobrevida.¹⁹

Por otro lado, el esquema de quimioterapia vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD) puede reducir la respuesta clonal en pacientes que no han recibido tratamiento y con enfermedad refractaria, por lo que se puede considerar el tratamiento inicial en pacientes menores de 65 años.²⁰

En la última década se ha utilizado como terapia promisoriosa el melfalan en dosis altas (200-300 mg/m²) seguido de una reinfusión de células madre autólogas, donde se observaron respuestas clonales, parciales y completas que varían entre 53-83%; asimismo, en la mayoría se mostró una respuesta clínica después de tres a seis meses. Sin embargo, la mortalidad posterior al tratamiento fue alta, por lo que, para disminuir esta mortalidad en 15%, se administró una dosis intermedia de melfalan (100-140 mg/m²), aunque tam-

CUADRO 2
.....
Porcentaje de sensibilidad en los diferentes órganos

Piel normal del antebrazo, 50%	Tejido adiposo de abdomen, 95%
Mucosa rectal, 80%	Yeyuno, 66%
Hígado, 96%	Bazo, 90%
Gingival, 19%	Renal, 90%

CUADRO 3
.....
Alteraciones de laboratorio más frecuentes en amiloidosis primaria sistémica

Anemia, <50%	Trombocitosis, >300,000 30%	VSG >50 mm/hora, 50%
HipoAlb y proteinuria, 80%	Hipercalcemia, 30%	Creatinina elevada, 50%
IgG baja, 50-30%	Pico monoclonal moderado en la electroforesis, 50%	Proteínas de Bence Jones (-)

bién las respuestas son menores (25-30%).^{16,20} En otro estudio, J. Perz *et al.* agregan previo a este esquema una quimioterapia de inducción con VAD, con la cual no se demuestra mayor beneficio hematológico, pero sí una disminución en la mortalidad postratamiento de 13%.¹⁷

La talidomida mostró que es muy efectiva, sin embargo, su experiencia es limitada por la gran intolerancia, especialmente edema, neuropatía, constipación, síncope por bradicardia y tromboembolias, lo que crea una discontinuidad en su uso en 25-70% de los pacientes.²⁰

En 1986, W. J. Wang utilizó el dimetil sulfóxido (DMSO) en dosis de 40 mg/kg/día por vía oral y reportó mejoría en lesiones cutáneas, pero sin cambios a nivel histopatológico; no obstante, su uso sistémico está en desuso por los graves efectos secundarios que presenta.¹⁸

Se han propuesto varias formas terapéuticas, pero por desgracia no se ha podido identificar una que sea eficaz en eliminar el prurito y el depósito dérmico de amiloide.³

El tratamiento de primera elección es el uso de corticosteroides intralesionales o tópicos, con opción a ocluirlos para mejorar su absorción, éstos ofrecen una mejoría temporal del prurito y previenen el rascado, principalmente en formas de AM, sin embargo, en algunos pacientes esto no es posible. En esos casos los antihistamínicos se han utilizado en asociación con los primeros.^{3,7,21}

En la literatura se presentan diferentes casos de pacientes con diagnóstico de AM, AP y amiloidosis bifásica, todos ellos tratados con DMSO tópico; sin embargo, los resultados son controversiales y no concluyentes. J. M. Bonnetblanc informa la utilización de DMSO puro en forma tópica, pero cuando no hay mejoría, lo diluye al 50% y lo mezcla con betametasona, observando disminución del prurito sin cambios ni en la hiperpigmentación ni en los depósitos de amiloide en la biopsia.²² G. Monfrecola reportó mejoría del prurito, con aplanamiento de las pápulas después de dos semanas de uso de 4 ml de DMSO tópico una vez al día, lo cual mostró disminución parcial del depósito de amiloide en la biopsia.²³ En un primer estudio, B. E. Özkaya *et al.* encontraron mejoría clínica en nueve de diez pacientes con AM y AP, al tratarlos diariamente después de seis a 20 semanas con una solución al 50% de DMSO, observando recurrencias al suspender el tratamiento. En un segundo estudio propusieron la administración intermitente del DMSO al 50% cada ocho a diez días para evitar la reaparición del prurito.²⁴ Los grupos de K. B. Lim y T. Kobayashi realizaron estudios *in vitro* de biopsias de pacientes con AP, en los que sumergieron el tejido en DMSO y demostraron que no existen cambios ni en los depósitos de amiloide ni en las estructuras fibrilares.^{25,26}

El uso de retinoides orales, como el etretinato en dosis de entre 20-50 mg/día, también se ha propuesto como terapéutica, sin embargo, existen estudios incongruentes en los que sí se muestra mejoría en el aplanamiento de las pápulas en algunos casos, pero en otros, se tuvo que suspender el tratamiento después de treinta días debido a efectos secundarios como elevación de triglicéridos y alteración en las pruebas de función hepática.^{27,28,29,30}

El uso de calcipotriol tópico es otra opción terapéutica. En un estudio comparativo con betametasona tópica se demostró su eficacia en la AP al mejorar la rugosidad de la superficie, la hiperpigmentación y el prurito, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa al compararlo con los resultados del grupo tratado con corticoides tópicos.³¹

Ch.-K. Wong probó la dermoabrasión en la AP localizada utilizando un cilindro de tungsteno cubierto con acero inoxidable a una velocidad máxima de 26,000 rpm. La dermoabrasión remueve la epidermis y la dermis superficial y deja los anexos cutáneos para la regeneración epitelial posterior. Se recomienda una sesión si la superficie corporal total es menor de 4.5% y dos o tres eventos cada seis a doce meses si la superficie es mayor. Con este método existe

mejoría del prurito sin recurrencia de éste ni de las lesiones clínicas, además de que en la biopsia se muestra que se reduce o desaparece el amiloide. Las posibles complicaciones de la dermoabrasión son: infección de algunas áreas desepitelizadas, cicatrización hipertrófica, ampollas, áreas de hiperpigmentación o hipopigmentación en gota.³²

Por otro lado, M. Harahap propone la biopsia por rasurado de las pápulas en la AP localizada, como una técnica simple, rápida y efectiva que requiere poco entrenamiento, no se necesita equipo especial y es de bajo costo.³³ En la AN, M. H. Lien *et al.* proponen un tratamiento combinado con buenos resultados clínicos y cosméticos, en el cual realizan en primer lugar la biopsia por rasurado de los nódulos y posteriormente llevan a cabo la dermoabrasión con cepillo de alambre y fresa de diamante lisa.³⁴

Para la AM se ha reportado también la fototerapia con UV-B de banda angosta, iniciando con 50 mJ/cm² e incrementando cada sesión hasta un total de 6,697 J/cm², para recibir en total 55 sesiones durante cinco meses.³⁵

El uso de ciclosporina para el tratamiento de dermatitis atópica refractaria en un mismo paciente que tenía AP, mostró mejoría después de 300 mg vía oral durante tres meses y posteriormente sin recurrencias al disminuir la dosis a 100 mg/día.³⁶

El uso de láser ablativo de CO₂ en el tratamiento de la AN ha sido de utilidad temporal y cosmética, ya que en el depósito de amiloide en dermis profunda e hipodermis existen recurrencias frecuentes. Asimismo, cabe mencionar que se ha reportado en el lecho del nódulo una apariencia granulomatosa y friable con dificultad para la hemostasia.^{37,38}

Por último, un estudio mostró que el láser pulsado dye de 585 nm en pulsos cortos de 1.5 ms produce mejoría subjetiva en el color y en el tamaño, así como disminución de la inflamación e incremento del colágeno dérmico.³⁹

Podemos concluir que la amiloidosis cutánea es una entidad que se puede asociar a enfermedad sistémica grave que es necesario descartar. Que cuando se presenta localizada en la piel, generalmente se trata de una entidad benigna, pero que la intensidad del prurito conlleva una alta morbilidad con mala calidad de vida.

Hasta el momento no se ha encontrado un tratamiento ideal con el cual se disminuyan o eliminen tanto el prurito como la hiperpigmentación y se destruya el amiloide en la dermis.

REFERENCIAS

1. Breathnach, S. M., "Amyloid and amyloidosis", *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988; 18 (1): 1-16.
2. Georgiades, C. S., E. G. Neyman, M. A. Barish y E. K. Fishman, "Amyloidosis and CT manifestations", *RadioGraphics.* 2004; 24 (2): 405-416.
3. Wong, Ch.-K., "Cutaneous amyloidoses", *Int. J. Dermatol.* 1987; 26 (5): 273-277.
4. Merlini G y V. Bellotti, "Molecular Mechanisms of Amyloidoses", *N. Eng. J. Med.* 2003; 349: 583-596.
5. Khan, M. F. y R. H. Falk, "Amyloidosis", *Postgrad. Med. J.* 2001; 77: 686-693.
6. Modiano, P. "Amyloses cutanées", *Ann. Dermatol. Vénereol.* 2005; 132: 62-70.
7. Bachmeyer, C. y S. Aractingi, "Les amyloses cutanées", *Ann. Dermatol. Vénereol.* 2000; 127 (12): 1105-1009.
8. Falk, R. H, R. L. Comenzo y M. Skinner, "The systemic amyloidoses", *N. Eng. J. Med.* 1997; 337 (13): 898-909.
9. Breathnach, S. M., "The cutaneous amyloidoses", *Arch. Dermatol.* 1985; 121 (4): 470-474.
10. Houman, M. H., S. M. Khanfir, I. B. Ghorbel *et al.*, "Bullous amyloidosis", *Ann. Dermatol. Vénereol.* 2002; 129 (3): 299-302.
11. Vecchietti, G., I. Masouyé, D. Salomon *et al.*, "An unusual form of primary systemic amyloidosis: amyloid elastosis: report of a case treated by haematopoietic cell transplantation", *Br. J. Dermatol.* 2003; 148: 154-159.
12. Ming, H. J., "Biphasic cutaneous amyloidosis", *Dermatology Online J.* 2001; 7 (2): 15.
13. Hung, Ch.-Ch., Ch.-M. Wang, H. S. Hong y T.-T. Kuo, "Unusual skin manifestation of cutaneous amyloidosis", *Dermatology.* 2003; 207 (1): 65-67.
14. Hawkins, P. N., "Diagnosis and treatment of amyloidosis", *Ann. Rheum. Dis.* 1997; 56: 631-633.
15. Ollague, L. W., V. A. de Guevara y H. G. Calero, "Evolución natural de la amiloidosis cutánea primitiva", *Med. Cut. I. L. A.* 1988; XVI (5): 377-379.
16. Skinner, M., V. Sanchorawala, D. Seldin *et al.*, "High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8 year study", *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 85-93.
17. Perz, J., S. O. Schonland, M. Hundemer *et al.*, "High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: a single centre prospective phase II study", *Br. J. Haematol.* 2004; 127: 543-551.
18. Wang, W.-J., C.-S. Lin y Ch.-K. Wong, "Response of systemic amyloidosis to dimethyl sulfoxide", *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986; 15: 402-405.
19. Kyle, R. A, M. A. Gertz, P. R. Greipp *et al.*, "A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicines", *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1202-1207.
20. Van Gameren, I. I, H. Lokhorst, B. P. C. Hazenberg y E. Vellenga, "Therapeutic options in systemic AL amyloidosis", *The Netherlands J. Med.* 2004; 62 (4): 106-113.
21. Marques, P. G., L. Goncalves y M. H. Lacerda, "Liquen amilóide com lesões cutâneas extensas", *Med. Cut. I. L. A.* 1989; XVII (2): 133-136.
22. Bonnetblanc, J. M., G. Catanzano y J. Roux, "Dimethyl sulfoxide and macular amyloidosis", *Acta Dermatovener (Stockholm).* 1980; 60: 91.
23. Monfrecola, G., R. landoli, G. Bruno y D. Martellotta, "Lichen amyloidosis: a new therapeutic approach", *Acta Derm. Venerol. (Stockb).* 1985; 65: 453-455.
24. Özkaya, B. E., Q. Kavak, H. Güngör y G. Özarmagan, "Intermittent use of topical dimethyl sulfoxide in macular and papular amyloidosis", *Int. J. Dermatol.* 1998; 37 (12): 949-954.
25. Lim, K. B., S. H. Tan y K. T. Tan, "Lack of effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on amyloid deposits in lichen amyloidosis", *Br. J. Dermatol.* 1988; 119: 409-410.
26. Kobayashi, T., Y. Yamasaki, T. Watanabe y N. Onoda, "Extensive lichen amyloidosis refractory to DMSO", *J. Dermatol.* 1995; 22: 755-758.
27. Aram, H., "Failure of etretinate in lichen amyloidosis", *Int. J. Dermatol.* 1986; 25: 206.
28. Ollague, L. W., "Primary cutaneous amyloidosis", *Int. J. Dermatol.* 1987; 26 (2): 135.
29. Marschalkó, M. y J. Daróczy, "Etretinate for the treatment of lichen amyloidosis", *Arch. Dermatol.* 1988; 124: 657.
30. Helander, I., "Treatment of lichen amyloidosis by etretinate", *Clin. Exp. Dermatol.* 1986; 11: 574-577.
31. Khoo, B.-P., Y.-K. Tay y Ch.-L. Goh, "Calcipotriol ointment vs. beta-methasone 17-valerate ointment in the treatment of lichen amyloidosis", *Int. J. Dermatol.* 1999; 38: 539-541.
32. Wong, Ch.-K. y W.-M. Li, "Dermabrasion for lichen amyloidosis", *Arch. Dermatol.* 1982; 118: 302-304.
33. Harahap, M. y M. R. Perkasa, "The treatment of lichen amyloidosis", *Dermatol. Surg.* 1998; 24: 251-254.
34. Lien, M. H., D. Railan y B. R. Nelson, "The efficacy of dermabrasion in the treatment of nodular amyloidosis", *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 36 (2/2): 315-316.
35. Parsi, K. y S. Kossard, "Thermosensitive lichen amyloidosis", *Int. J. Dermatol.* 2004; 43: 925-928.
36. Behr, F., N. Levine y J. Bangert, "Lichen amyloidosis associated with atopic dermatitis: clinical resolution with cyclosporine", *Arch. Dermatol.* 2001; 137 (5): 553-555.
37. Truhan, A. P., J. M. Garden y H. H. Roenigk, "Nodular primary localized cutaneous amyloidosis: immunohistochemical evaluation and treatment with the carbon dioxide laser", *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986; 14 (6): 1058-1062.
38. Hamzavi, I. y L. Harvey, "Excess tissue friability during CO₂ laser vaporization of nodular amyloidosis", *Dermatol. Surg.* 1999; (9): 726-728.
39. Alster, T. S. y R. M. P. Manaloto, "Nodular amyloidosis treated with a pulsed dye laser", *Dermatol. Surg.* 1999; 25 (2): 133-135.