

# Mieloma múltiplo com plasmocitomas cutâneos\*

## *Multiple myeloma with cutaneous plasmocytomas\**

Daniella Abbruzzini Ferreira de Souza<sup>1</sup>  
Helena Müller<sup>4</sup>

Thais Helena Proença de Freitas<sup>2</sup>  
Vânia T. M. Hungria<sup>5</sup>

Roberto Antonio Pinto Paes<sup>3</sup>

**Resumo:** O mieloma múltiplo é neoplasia de células plasmáticas que infiltram a medula óssea; as lesões cutâneas no mieloma múltiplo são raras, inespecíficas ou específicas, sendo estas últimas primárias ou secundárias. Lesões específicas secundárias de pele em pacientes com mieloma ocorrem por extensão direta para a pele, a partir de lesões ósseas subjacentes, ou como plasmocitomas extramedulares metastáticos. Os autores relatam caso de paciente de 59 anos, que apresentou diagnóstico de mieloma múltiplo e, após sete meses de evolução, desenvolveu plasmocitomas cutâneos, caracterizados por nódulos eritemato-violáceos nas extremidades.

**Palavras-chave:** manifestações cutâneas; mieloma múltiplo; plasmocitoma.

**Abstract:** *Multiple myeloma is a malignant proliferation of plasma cells which infiltrate bone marrow; cutaneous involvement with plasma cell neoplasms is uncommon, and may be nonspecific or specific. The specific dermatologic lesions arise either as a direct extension from the underlying bone lesions or by metastatic accumulation in the form of nodules and plaques. The authors report the case of a 59-year-old male patient with multiple myeloma, who developed cutaneous plasmacytomas (violaceous nodules on the limbs) seven months after the disease diagnosis.*

**Key words:** *skin manifestations; multiple myeloma; plasmacytoma.*

### INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo caracteriza-se pela proliferação neoplásica de plasmócitos na medula óssea; como consequência, ocorre destruição óssea, insuficiência da medula óssea e produção de proteína monoclonal.<sup>1</sup>

Os critérios para o diagnóstico de mieloma múltiplo consistem em biópsia de medula óssea com plasmócitos acima de 10% ou um plasmocitoma e, no mínimo, um dos seguintes achados: 1) proteína monoclonal no soro; 2) proteína monoclonal na urina; 3) lesões ósseas líticas.<sup>1</sup>

O padrão eletroforético de proteínas séricas mostra um pico monoclonal em 80% dos casos; IgG é encontrada

### INTRODUCTION

*Multiple myeloma is characterized by the proliferation of neoplastic plasmocytes in the bone marrow; resulting in bone destruction, bone marrow insufficiency and monoclonal protein production.<sup>1</sup>*

*The criteria for the diagnosis of multiple myeloma consist of bone marrow biopsy with plasmocytes above 10% or a plasmocytoma and at least one of the following findings: 1) monoclonal protein in the serum; 2) monoclonal protein in the urine; 3) lytic bone lesions.<sup>1</sup>*

*The electrophoretic pattern of serum proteins shows a monoclonal peak in 80% of the cases; IgG is found in*

Recebido em 05.12.2001. / Received on December 05, 2001.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 10.09.2003. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication on September 10, 2003.

\* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. / Work done at Dermatology Service of the Internal Medicine Department, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (Charitable Hospital).

<sup>1</sup> Médica do Curso de Aperfeiçoamento do Serviço de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. / Doctor of the Advanced Course, Dermatology, Service, Department of Clinical Medicine, Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

<sup>2</sup> Médica Assistente do Serviço de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. / Assistant Doctor at the Dermatology Service, Department of Clinical Medicine, Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

<sup>3</sup> Médico Assistente do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. / Assistant Doctor at the Department of Pathologic Anatomy, Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

<sup>4</sup> Médica Chefe de Clínica Adjunto do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. / Doctor, Head of the Adjunct Clinic, Pathologic Anatomy Service, Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

<sup>5</sup> Médica Assistente do Serviço de Hematologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. / Assistant Doctor at the Hematology Service, Department of Clinical Medicine, Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

em 50%; IgA, em 20%; cadeias leves (proteína de Bence Jones), em 17%; IgD, em 2%; gamopatia biclonal, em 1%; e 10% não secretam proteínas (não secretores).<sup>1</sup>

O comprometimento cutâneo associado ao mieloma múltiplo ocorre em percentual que varia de cinco a 10% dos casos, sendo as lesões classificadas em inespecíficas e específicas.<sup>2</sup>

As lesões de pele inespecíficas incluem amiloidose, púrpura, alopecia, dermatite pruriginosa ictiosiforme, fenômeno de *Raynaud*, urticária ao frio, pioderma gangrenoso, xantomas planos, anidrose, lesões esclerodermiformes, dermatose pustulosa subcórnea, líquen mixedematoso e xantogranuloma necrobiótico.<sup>2,3</sup>

As lesões cutâneas específicas relacionadas ao mieloma múltiplo são os plasmocitomas secundários, que podem ocorrer por extensão direta para a pele, a partir de lesões ósseas subjacentes, ou por disseminação hematogênica (a distância do tumor ósseo); as lesões do primeiro tipo são mais comuns, sendo muitas vezes amolecidas à palpação e normocrômicas. As últimas são representadas por nódulos subcutâneos ou intradérmicos violáceos, de consistência endurecida, que ocorrem tardiamente no curso da doença. Essas lesões constituem sinal de mau prognóstico, com a evolução para o óbito em até 12 meses após seu diagnóstico.<sup>3</sup>

Os plasmocitomas cutâneos podem surgir em pacientes sem evidência de mieloma múltiplo, sendo então denominados plasmocitomas cutâneos primários. Esses tumores são raros, correspondendo à variação de três a 12% dos casos de plasmocitomas extramedulares; têm prognóstico variável, podendo ou não ocorrer disseminação da doença.<sup>4</sup>

Foi observado o caso de paciente com diagnóstico de mieloma múltiplo, o qual, após sete meses de evolução, apresentou plasmocitomas cutâneos. Em função da pesquisa bibliográfica nacional dos últimos 20 anos ter revelado apenas uma referência sobre plasmocitomas cutâneos associados a mieloma múltiplo, os autores resolveram relatá-lo.

## RELATO DO CASO

Doente do sexo masculino, com 59 anos, branco, natural e procedente de São Paulo. Procurou o serviço de ortopedia em outubro/98 com queixa de dor no braço esquerdo há um ano. Ao exame físico, apresentava tumoração de aproximadamente 10cm de diâmetro, dolorosa à palpação, localizada na face lateral do referido membro. Foi realizado exame radiológico, o qual evidenciou área de reabsorção óssea no terço proximal do úmero, com a hipótese de fratura patológica de úmero esquerdo (Figura 1). O exame histopatológico revelou tecido ósseo em parte substituído por neoplasia imatura caracterizada por densa proliferação de células com citoplasma amplo e núcleo excêntrico, característicos de plasmócitos atípicos, condensados de modo irregular, compatível com o diagnóstico de plasmocitoma.

O mielograma evidenciou a presença de 79% de plasmócitos, sugerindo mieloma. A dosagem de imunoglobulinas séricas evidenciou aumento de imunoglobulina A

50%; IgA in 20%; light chains (Bence Jones proteins) in 17%; IgD in 2%; biconal gammopathy in 1%; and 10% do not secrete proteins (nonsecretor).<sup>1</sup>

*Cutaneous involvement associated to multiple myeloma occurs in a percentile that varies from five to 10% of cases, the lesions are classified into nonspecific and specific.*<sup>2</sup>

*The nonspecific skin lesions include amyloidosis, purpura, alopecia, pruriginous ichthyosiform dermatitis, Raynaud's phenomenon, cold urticaria, pyoderma gangrenosum, xanthoma planum, anhidrosis, sclerodermiform lesions, subcorneal pustular dermatosis, lichen myxodermatosus and necrobiotic xanthogranuloma.*<sup>2,3</sup>

*The specific cutaneous lesions related to multiple myeloma are the secondary plasmocytomas, that can occur by direct extension to the skin, from underlying bone lesions, or by hematogenic spread (distant from the bone tumor); the first type of lesions are more common, often soft at palpation and normochromic. The latter are represented by subcutaneous or intradermal violaceous nodules, with a hardened consistency, which occur late in the course of the disease. These lesions constitute a sign for poor prognostic, coursing to death within 12 months after diagnosis.*<sup>3</sup>

*Cutaneous plasmocytomas can appear in patients without evidence of multiple myeloma, and are then denominated primary cutaneous plasmocytomas. These tumors are rare, corresponding to three to 12% of the cases of extramedullary plasmocytomas; they have a variable prognostic, depending on whether or not there is dissemination of the disease.*<sup>4</sup>

*A patient was seen with diagnosis of multiple myeloma, who, after seven months of evolution, presented cutaneous plasmocytomas. In view of the fact that a search of the national literature dating back to the last twenty years found only one reference to cutaneous plasmocytomas associated to multiple myeloma, the authors decided to report the present case.*

## CASE REPORT

*Male, 59-year-old patient, white, born and resident in Sao Paulo, sought the orthopedics service in October/98, complaining of pain in the left arm with onset one year previously. At physical exam, he presented tumoration of approximately 10 cm in diameter, painful on palpation, located in the lateral portion of the limb. Radiological exam was performed, which showed an area of bone reabsorption in the proximal third of the humerus, and a hypothesis of pathological fracture of the left humerus (Figure 1). Histopathologic exam showed bone tissue partly substituted by immature neoplasia characterized by dense proliferation of cells with ample cytoplasm and eccentric nuclei, characteristic of atypical plasmocytes, condensed in an irregular form that was compatible with a diagnosis of plasmocytoma.*

*Myelogram detected the presence of 79% plasmocytes, suggesting myeloma. Dosage of serum immunoglobulins presented an increase in immunoglobulin A(538 mg/dL), compat-*

**Figura 1: Destruição óssea do terço proximal do úmero esquerdo.**



**Figure 1: Bone destruction of the proximal third of the left humerus.**

(538mg/dL), compatível com mieloma múltiplo por IgA. Após estadiamento clínico, concluiu-se tratar de mieloma múltiplo estadio IIIA, e foi iniciada quimioterapia com prednisona e melphalan. Após dois meses de tratamento o paciente apresentou lesão osteolítica no fêmur direito, sugestiva de plasmocitoma, não confirmada por exame histopatológico.

Após sete meses surgiram nódulos e placas eritemato-violáceos na coxa direita e antebraço esquerdo, cujo maior diâmetro variava de três a 7cm, de limites precisos e consistência endurecida (Figuras 2 e 3). O exame histopatológico do nódulo localizado na coxa direita evidenciou infiltração difusa da derme por neoplasia imatura, compatível com plasmocitoma (Figuras 4 e 5).

O paciente evoluiu para óbito 40 dias após o diagnóstico das lesões cutâneas, em consequência de broncopneumonia extensa e septicemia.

## DISCUSSÃO

Os plasmocitomas cutâneos podem ocorrer na pele primariamente, sem comprometimento da medula óssea (plasmocitoma cutâneo primário), ou, mais freqüentemente, como resultado da disseminação do mieloma múltiplo ou da leucemia de células plasmáticas (plasmocitoma cutâneo secundário).<sup>5</sup>

Freqüentemente, os plasmocitomas secundários se desenvolvem por contigüidade a partir de lesões ósseas

compatible with IgA multiple myeloma. After clinical staging, it was concluded to be a stage IIIA multiple myeloma, and chemotherapy was initiated with prednisone and melphalan. After two months of treatment, the patient presented an osteolytic lesion in the right femur, suggestive of plasmocytoma, though this was not confirmed by histopathologic exam.

After seven months, erythematous-violaceous nodules and plaques appeared in the right thigh and left forearm, the largest diameter measures varied from three to 7 cm, with precise borders and a hardened consistency (Figures 2 and 3). Histopathological exam of the nodule located in the right thigh showed diffuse infiltration of the dermis by immature neoplasia, compatible with plasmocytoma (Figures 4 and 5).

The patient died 40 days after diagnosis of the cutaneous lesions, as a consequence of extensive bronchopneumonia and septicemia.

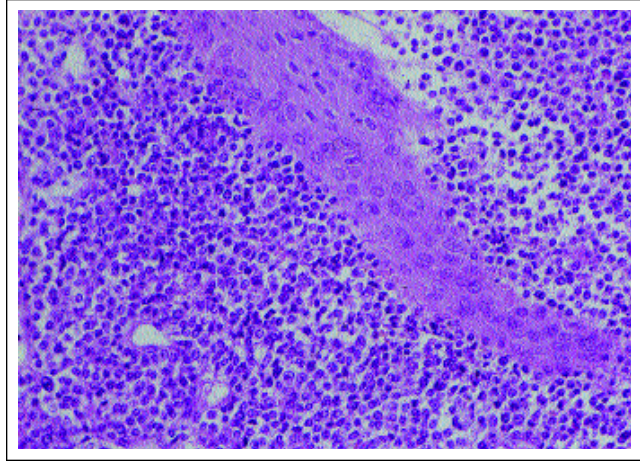
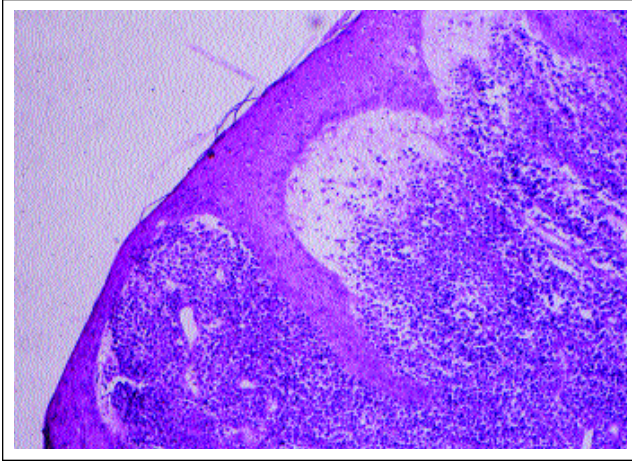
## DISCUSSION

Cutaneous plasmocytomas can occur primarily in the skin, without involvement of the bone marrow (primary cutaneous plasmocytoma), or, more frequently, resulting from dissemination of multiple myeloma or of plasma cell leukemia (secondary cutaneous plasmocytoma).<sup>5</sup>

Frequently, secondary plasmocytomas develop due to proximity with adjacent bone lesions; distant metastatic



**Figuras 2 e 3: Nódulo eritemato-violáceo na coxa direita.**  
**Figures 2 and 3: Erythematous-violaceous nodule in the right thigh.**



**Figuras 4 e 5: infiltração difusa da derme por neoplasia imatura caracterizada pela presença de células polimorfas, com núcleos arredondados e cromatina granular, sugestivas de plasmócitos (Fig. 4 - HE 10x / Fig.5 - HE40x). / Figures 4 and 5: Diffuse infiltration of the dermis by immature neoplasia, characterized by the presence of pleomorphic cells, with rounded nuclei and granular chromatin, suggestive of plasmocytomas (Fig. 4 - HE 10x / Fig.5 - HE 40x).**

adjacentes; as lesões metastáticas a distância são inco-  
muns.<sup>6</sup> No caso apresentado, as lesões cutâneas encontra-  
vam-se próximas às áreas de fratura óssea (plasmocitomas  
ósseos do úmero esquerdo e coxa direita), o que provavel-  
mente indica infiltração da pele por contigüidade.

O plasmocitoma cutâneo secundário normalmente  
representa a disseminação do mieloma múltiplo em estágio  
final, provavelmente em decorrência de alteração das molé-  
culas de adesão.<sup>7</sup> Alberts e Linch valorizam o tamanho da  
massa tumoral total inicial como fator importante para a  
disseminação cutânea da doença, sendo pior o prognóstico  
nos casos em que ela apresenta mais de 2kg.<sup>8,9</sup>

Na evolução do mieloma múltiplo, as lesões neoplá-  
sicas restringem-se, inicialmente, ao osso e medula óssea,  
com comprometimento extramedular tardio; esse comporta-  
mento reflete a história natural das neoplasias de células B,  
com envolvimento preliminar dos linfonodos e da medula  
óssea e posterior disseminação para outros órgãos e pele.<sup>8</sup>

As lesões são representadas por nódulos cutâneos ou  
subcutâneos, de diâmetro variável entre um e 5cm; em rela-  
ção à cor, podem ser eritemato-violáceas (mais frequente-  
mente) ou normocrômicas; sua superfície é lisa e saliente;  
são mais comuns no tronco, extremidades e face, e geral-  
mente múltiplas.<sup>10</sup> No paciente em questão foram observadas  
três lesões nodulares eritemato-violáceas, sem ulceração,  
sendo uma na coxa direita e duas no antebraço esquerdo.

As células plasmáticas no plasmocitoma (primário e  
secundário) sintetizam quantidades diferentes de cadeia leve  
kappa citoplasmática monotípica, a qual pode ser identificada  
por estudo imuno-histoquímico do tecido; a monoclonalidade  
é uma característica encontrada geralmente nos plasmocitomas  
neoplásicos, com predomínio da cadeia kappa em relação à  
cadeia lambda maior do que 10:1, conforme estudo realizado  
por Torne e cols.<sup>11</sup> Esse tipo de estudo torna-se particularmen-  
te útil para o diagnóstico do mieloma múltiplo nos casos em  
que as lesões cutâneas constituem a primeira manifestação da

lesões are uncommon.<sup>6</sup> In the present case, the cutaneous  
lesions were close to areas of bone fracture (bone plasmocytomas of the left humerus and right thigh), which probably indicates infiltration of the skin due to proximity.

Secondary cutaneous plasmocytoma usually repre-  
sents dissemination of end-stage multiple myeloma, proba-  
bly due to an alteration in the adhesion molecules.<sup>7</sup> Alberts  
and Linch consider the size of the initial total tumoral mass  
is an important factor for the cutaneous dissemination of  
the disease, the prognosis being worse in cases in which it  
has a mass of over 2 kg.<sup>8,9</sup>

In the evolution of multiple myeloma, the neoplastic  
lesions are initially limited to the bone and bone marrow,  
with late extramedullary involvement; this behavior reflects  
the natural history of B cell neoplasias, with preliminary  
involvement of the lymph nodes and bone marrow with sub-  
sequent dissemination to other organs and the skin.<sup>8</sup>

The lesions are represented by cutaneous or subcuta-  
neous nodules, with diameter between one and 5 cm; in rela-  
tion to color, they can be erythematous-violaceous (more fre-  
quently) or normochromic; their surface is smooth and raised;  
they are usually multiple and more common in the trunk,  
extremities and face.<sup>10</sup> In this case specifically, three nodular  
erythematous-violaceous lesions were observed, without ulcer-  
ation, one in the right thigh and two in the left forearm.

The plasma cells in the plasmocytoma (primary and  
secondary) synthesized various amounts of monotypic cyto-  
plasmatic light chain kappa, which can be identified by  
immunohistochemistry of the tissue; monoclonality is a char-  
acteristic finding generally in neoplastic plasmocytomas, with  
a prevalence of light chain kappa in relation to lambda chain  
greater than 10:1, according to the study by Torne and cols.<sup>11</sup>  
This type of study is particularly useful for the diagnosis of  
multiple myeloma in cases in which cutaneous lesions consti-  
tute the first manifestation of the disease, before the appear-  
ance of abnormal serum proteins.<sup>6</sup> Immunohistochemical

doença, antes do surgimento de proteínas séricas anormais.<sup>6</sup> Considerando-se que o mieloma múltiplo do paciente já tinha sido diagnosticado na ocasião do surgimento dos nódulos cutâneos, o estudo imuno-histoquímico de pele não foi necessário.

O envolvimento cutâneo no mieloma múltiplo tem sido reconhecido em associação com as seguintes proteínas: IgG, IgM, IgA e IgD; cadeias pesadas; cadeias leves kappa e lambda (isoladamente ou em associação com uma classe de imunoglobulina).<sup>6,12</sup>

As evidências sugerem que qualquer classe de proteína do mieloma é capaz de produzir disseminação cutânea e que IgG é provavelmente a mais comum, considerando-se que é a imunoglobulina mais freqüente entre os mielomas em geral. Entretanto, alguns autores notaram maior predominância de IgA nos casos com infiltração cutânea, como ocorreu no paciente aqui apresentado. Outros autores mencionaram o comportamento agressivo do mieloma por IgD, que, apesar de raro, apresenta maior envolvimento extra-ósseo, o cutâneo incluído.<sup>6,10,13</sup>

O plasmocitoma cutâneo secundário constitui sinal de mau prognóstico do mieloma múltiplo, com 50% dos pacientes evoluindo para o óbito em até seis meses a partir de seu diagnóstico.<sup>10,14</sup> Na autópsia, a maioria dos pacientes apresenta infiltração plasmocitária de vários órgãos.<sup>15</sup>

O paciente aqui discutido apresentou plasmocitomas cutâneos sete meses após o diagnóstico de mieloma múltiplo secretor de IgA e evoluiu para óbito apenas um mês após o diagnóstico das lesões cutâneas, corroborando o conceito de que a infiltração cutânea nos casos de mieloma múltiplo dita um mau prognóstico ao doente. □

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Salmon SE. Doenças plasmocitárias. In: Wyngaarden JB, Smith LH. CECIL. Tratado de Medicina Interna. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan; 1990. p. 903-9.
2. Leucemias, linfomas e pseudolinfomas. Em: Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. São Paulo: Editora Artes Médicas; 1999. p. 908.
3. Garcia MV, Cabrera HN, Gómez ML, Garcia S, Alonso GF. Mieloma a IgD con plasmocitomas cutâneos. Arch Argent Dermat. 1989;2:105-111.
4. Belinchòn I, Ramos JM, Onrubia J, Mayol MJ. Primary cutaneous plasmocytoma in a patient with chronic lymphatic leukemia. J Am Acad Dermatol. 1996; 35: 777-8.
5. Tüting T, Bork K. Primary plasmacytoma of the skin. J Am Acad Dermatol. 1996; 34:386-90.
6. Patterson JW, Parsons JM, White RM, Fitzpatrick JE, Kohout-Dutz E. Cutaneous involvement of multiple myeloma and extramedullary plasmacytoma. J Am Acad Dermatol. 1988; 19: 879-90.
7. Teoh G, Anderson KC. Interaction of tumor and host cells with adhesion and extracellular matrix molecules in the development of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am. 1997; 11: 27-42.
8. Alberts DS, Lynch P. Cutaneous plasmacytoma in myeloma: relationship to tumor cell burden. Arch Dermatol. 1978; 114: 1784-7.

*analysis of the skin was not considered necessary, since the patient's multiple myeloma had already been diagnosed when the cutaneous nodules first appeared.*

*Cutaneous involvement in multiple myeloma has been recognized in association with the following proteins: IgG, IgM, IgA and IgD; heavy chains; and kappa and lambda - da light chains (separately or in association with an immunoglobulin class).<sup>6,12</sup>*

*The evidences suggest that any class of protein of the myeloma is capable of producing cutaneous dissemination and that IgG is probably the most common and is considered to be the most frequent immunoglobulin among the myelomas in general. However, some authors have mentioned a greater predominance of IgA in cases with cutaneous infiltration, as occurred in the patient presented here. Other authors have described the aggressive behavior of IgD myeloma, that, albeit rare, presents greater extra-medullary involvement, including cutaneous involvement.<sup>6,10,13</sup>*

*Secondary cutaneous plasmocytoma constitutes a sign of unfavorable prognostic for multiple myeloma, with 50% of the patients dying within six months after diagnosis.<sup>10,14</sup> In the autopsy, most of the patients presented plasmocytic infiltration of several organs.<sup>15</sup>*

*The patient discussed here presented cutaneous plasmocytomas seven months after the diagnosis of multiple myeloma secretor of IgA and died only one month after diagnosis of the cutaneous lesions, corroborating the concept that cutaneous infiltration in cases of multiple myeloma dictates a poor prognostic for the patient. □*

9. Chang YT, Wong CK. Primary cutaneous plasmocytomas. Clin Exp Dermatol. 1994; 19: 177-80.
10. Kois JM, Sexton FM, Lookingbill DP. Cutaneous manifestations of multiple myeloma. Arch Dermatol. 1991; 127: 69-74.
11. Torne R, Su WPD, Winkelmann RK, Smolle J, Kerl H. Clinicopathologic study of cutaneous plasmacytoma. Int J Dermatol. 1978;114:1784-7.
12. Piette WW. Myeloma, paraproteinemias, and the skin. Cutaneous Oncology. 1986; 70: 155-77.
13. Shah A, Klimo P, Worth A. Multiple myeloma first observed as a multiple cutaneous plasmacytomas. Arch Dermatol. 1982; 118:922-4.
14. Campbell I. Metástases cutâneas de neoplasias: estudo de 27 pacientes. Tese. São Paulo, 1994.
15. Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Calonje E, Requena C, Pérez G, Pastor MA, Sanguenza OP. Cutaneous involvement in multiple myeloma. Arch Dermatol. 2003; 139:475-86.

**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:**  
**Daniella Abbruzzini Ferreira de Souza**  
**Alameda Araguaia, 1293, cj 609 - Alphaville**  
**06455-000 Barueri SP**  
**Tel./Fax: (11) 4193-5034**  
**E-mail: daniabbruzzini@hotmail.com**