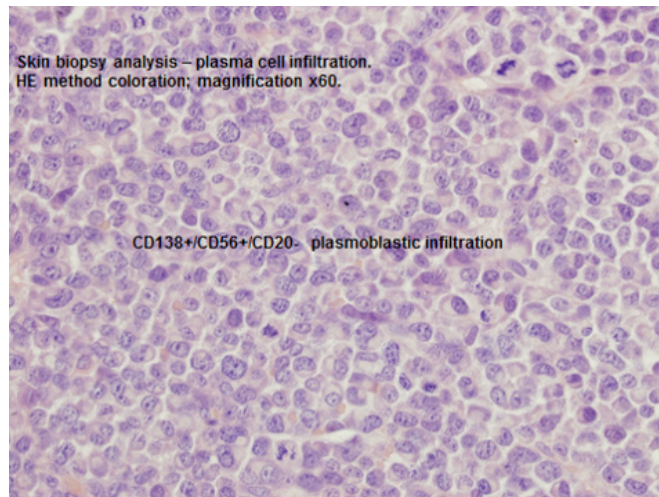




Rycina 1
Nacieki szpiczaka na skórze szyi i klatki piersiowej.
Cutaneous infiltrates of the neck and chest.



Rycina 2
Nacieki szpiczaka w skórze, obraz mikroskopowy (x60).
Plasma cell infiltration - skin biopsy analysis (x60).

pulsy Solu-Medrolu i 2 cykle chemioterapii VMBCP (Winkrystyna, Melfalan, Karmustyna, Cyklofosamid, Prednizon) bez efektu. Następnie 3 kursy DT-PACE (Dexametazon, Talidomid, Cis-platyna, Doxorubicyna, Endoxan, Etopozyd) z częściową poprawą w zakresie zmian. W grudniu 2010 roku doszło do progresji zmian skórnych oraz w obrębie szpiku. Wdrożono leczenie w schemacie Len-Dex (Lenalidomid, Dexametazon). Pomimo to stan chorego się pogarszał. Zmarł w marcu 2011, po 24 miesiącach od stwierdzenia wtórnego zajęcia skóry przez szpiczaka.

Obraz kliniczny

Nacieki plazmocytowe w skórze typowo prezentują się jako czerwono-fioletowe plamki, grudki lub guzki, które mogą ulegać owrzodzeniu, bądź jako kopułowate płytki o gładkiej powierzchni o przeciętnej średnicy 1-5 cm [4,6]. Zmiany bywają pojedyncze lub mnogie. Lokalizować się mogą na całej powierzchni ciała, najczęściej obserwuje się je na tułowiu i proksymalnych odcinkach kończyn oraz twarzy [7]. Zwykle wykwyty są niebolesne, ale może też im towarzyszyć ból i pieczenie skóry, czasem o dużym nasileniu [8,9]. Rzadko zdarzać się może samoistna regresja guzków, jednak jest ona wówczas częściowa i krótkotrwała [8].

Badania histopatologiczne

Choć zmiany sprawiają często wrażenie podskórnych to w badaniu histopatologicznym klonalne plazmocyty widoczne są w różnych warstwach skóry, czasem tkanki podskórnej, oszczędzony jest zaś naskórek [8,10]. Nacieki mogą mieć charakter guzkowy lub rozlany śródmiąższowy [11]. Nierzadko komórki mają morfologię atypową lub są niedojrzałe, nawet jeśli w tym samym czasie w szpiku obserwuje się prawidłowo wyglądające plazmocyty. W utkanie guza mogą być obecne komórki plazmablastyczne [12,13]. Rekomenduje się dla szpiczaka odosobnionego pozakostnego wykonanie badania histopatologicznego w miejsce biopsji cienkoigłowej w celu poprawnego różnicowania z innymi chorobami limfoproliferacyjnymi [14]. Konieczne jest wykonanie badania immunohistochemicznego. Wiele

historycznych opisów przypadków jest tej części analizy pozbawionych, brak wiarygodności co do rozpoznania nie pozwala na wyciągnięcie wiążących wniosków na przykład co do skuteczności zastosowanego wówczas leczenia. Plazmocyty w mikroskopie świetlnym sprawiać mogą wrażenie prawidłowych komórek, co sugerowałoby ich odczynowy charakter i dopiero badanie immunohistochemiczne dowodzi ich klonalnego, nowotworowego charakteru [15]. Zdarza się też, że obraz histopatologiczny bez analizy immunohistochemicznej sugeruje utkanie chłoniaków nieziarnicznych lub mięsaka [16,17]. W szczególnych sytuacjach dla wyjaśnienia charakteru nacieku potrzebne są nawet badania molekularne [18].

Interesująca jest kwestia możliwej heterogenności ekspresji antygenów w naciekach pozakostnych szpiczaka. Dla przykładu w analizie 7 przypadków prowadzonej przez Requena i wsp. nie wykazano ekspresji typowego dla szpiczaka antygenu CD56 w sześciu badanych wycinkach skórnych oraz brak lub słabą ekspresję antygenu CD43 [19]. Problem ten wymaga dalszych badań, które mogą między innymi pomóc wyjaśnić etiopatogenezę powstawania 'przerzutów'.

Ekspresja białka monoklonalnego w skórnych szpiczakach zwykle koreluje ściśle z tym obecnym we krwi lub plazmocytach w szpiku [10]. Czasem obserwowana jest jednak dyskrepancja w charakterze białka stwierdzanego wyjściowo i w zajętych przez szpiczaka komórkach skóry [7,20,21].

Badania obrazowe

W ostatnim czasie rośnie znaczenie badania MRI, szczególnie w zakresie oceny zajęcia szpiku kostnego i nacieczenia struktur kostnych przez szpiczaka, co znalazło odzwierciedlenie w najnowszych zaleceniach IMWG [22]. Rola tego badania w zakresie zajęcia skóry nie została jednak zdefiniowana. Forum Szpiczakowe Wielkiej Brytanii (UKMF) zaleca w szpiczaku odosobnionym pozakostnym wykonanie CT lub MRI nie wyróżniając żadnego z nich [14]. Zgodnie z zaleceniami IMWG w ramach diagnostyki zmian pozaszpikowych zaleca się wykonanie PET/CT. Jest to najbardziej

wartościowe badanie w diagnostyce oraz monitorowaniu przebiegu szpiczaka pozakostnego. Jednak powszechnie stosowana technika z użyciem znakowanej glukozy - FDG PET/CT ma ograniczoną wartość z powodu fałszywie dodatnich jak i fałszywie ujemnych wyników [23]. Trwają badania nad zastosowaniem innych znaczników dla zwiększenia wiarygodności wyników.

Etiologia i czynniki sprzyjające

Nacieki skórne wtórne do przebiegu szpiczaka powstawać mogą przez ciągłość z zajętej przez nowotwór kości [16] bądź prawdopodobnie drogą krwi [24]. Zwraca uwagę nadreprezentacja rzadkich typów białka monoklonalnego w opublikowanych dotąd opisach skórnych szpiczaków. Niektórzy autorzy sugerują częstsze występowanie MM IgA wśród opisywanych przypadków z zajęciem skóry: IgA 17-45% [10,25]. Inni zwracają uwagę na częste występowanie zajęcia skóry w MM IgD - 63% oraz chorobie łańcuchów lekkich - 10% [26]. Szpiczak IgD stanowi wg danych z literatury 5-10% przypadków MM z zajęciem skóry [10]. Nieliczne jak dotąd doniesienia sugerują udział czynników fizycznych w powstawaniu nacieków. Opisano przypadki kliniczne, w których guz plazmocytowy pojawił się w bliźnie kilka - kilkanaście tygodni po leczeniu operacyjnym złamania kości ramiennej [27,28] lub w bliźnie po sternotomii, którą pacjent przebył kilkanaście lat wcześniej [27]. Opublikowano też opisy nacieków szpiczaka w bliźnie po implantacji stymulatora serca. W jednym z nich pierwotny szpiczak odosobniony pojawił się u pacjenta w dwóch kolejnych lokalizacjach po implantacji stymulatora [29]. Inny opisany przypadek przedstawia chorego z MM, u którego 1,5 miesiąca po usunięciu wkłucia centralnego w tej lokalizacji pojawiły się nacieki szpiczaka [30]. Niektórzy autorzy sugerują, że w patogenezie powstawania szpiczaka odosobnionego skóry bodźcem wyzwalającym może być nawracająca opryszczka, półpasiec lub ukąszenie owada [31] bądź wkłucia dożylna [32].

W przypadku wtórnego zajęcia skóry prawdopodobnie ryzyko rośnie wraz z przyrostem masy guza. Według autorów Alberta i Lyncha przy masie nowotworu

2-3 kg tj. 2-3 x10¹² komórek zagrożenie to jest znaczne [24]. W literaturze są jednak również opisy nacieków szpiczakowych będących pierwszym objawem progresji w fazie plateau lub wręcz nawrotu u chorych w remisji [4,33,34].

Diagnostyka różnicowa

W przebiegu szpiczaka i innych gammapatii monoklonalnych mogą się pojawiać różnorodne zmiany skórne. Jako pierwszy wykwyty skórne na swoiste i nieswoiste dla szpiczaka podzielił Bluefarb i wsp. [5]. Zdaniem autorów najtrafniejsza wydaje się obecnie klasyfikacja dzieląca je na swoiste, związane pośrednio z gammapatią monoklonalną oraz nieswoiste [35].

W ramach zmian swoistych pojawienie się wykwitów skórnych może być spowodowane samym naciekiem komórek nowotworowych bądź odkładaniem białka monoklonalnego. Zauważono, że część chorób skóry statystycznie częściej współistnieje ze szpiczakiem bądź wyprzedza go, czasem o kilka lat. Uznano je za zespoły paranowotworowe, związane pośrednio ze szpiczakiem. Do zmian skórnych nieswoistych zaliczono między innymi wykwyty pojawiające się jako objawy niepożądane po lekach przeciwszpiczakowych, w przebiegu zakażeń oraz nowotwory skóry i choroby autoimmunologiczne.

Poniżej omówiono pokrótce kilka spośród skórnych problemów wiązanych z gammapatiami monoklonalnymi.

Amyloidoza – zajęcie skóry występuje u około 40% pacjentów z amyloidozą. Częste są zmiany skórne twarzy, szczególnie wokół oczu, wtórnie ukrwotocznione, nasilają się przy pracy tłoczni brzusznej. Amyloidoza może też przejawiać się łysieniem, skórą marmurkową, objawem Raynoud itd. [5]. Obraz może przypominać porfirię skórną późną. W badaniu histopatologicznym stwierdza się łańcuchy lambda w charakterystycznej konfiguracji. Amyloidoza w odróżnieniu od samego szpiczaka uszkadza naskórek [35].

POEMS –różnorodne zmiany skórne mogą być częścią obrazu tej rzadkiej choroby. Należą do nich przebarwienia, zaczerwienienie skóry, akrocyanoza, naczylniki. Objawy skórne ustępują podczas leczenia choroby [36].

PTLD (potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne) – szpiczak zdarza się u biorców przeszczepów z częstością zaledwie 4%, znacznie rzadziej niż chłoniaki B-komórkowe - 86% czy T-komórkowe - 14% przypadków. Nie określono roli wirusa EBV w etiopatogenezie szpiczaka potransplantacyjnego. Podstawową metodą leczenia PTLD jest redukcja immunosupresji oraz Rituximab, jednak komórki nowotworowe w nacieku szpiczaka nie wykazują ekspresji CD20. Opisywano skuteczność radioterapii w przypadku odosobnionych nacieków szpiczakowych u biorców narządów [37,38].

Krioglobulinemia – typ I jest związany etiologicznie ze szpiczakiem i innymi paraproteinemiami, ale też między innymi z przewlekłą białaczką limfocytową. Klinicznie to purpurowe plamki bądź grudki pojawiają-

Tabela I

Klasyfikacja zmian skórnych w przebiegu gammapatii monoklonalnych.

Classification of the skin disorders in monoclonal gammopathies.

Swoiste -naciekowe
Szpiczak odosobniony pozakostny skóry pierwotny
Zmiany naciekowe wtórne do szpiczaka plazmocytowego
Nacieki w przebiegu Choroby Waldenströma
Związane z depozycją białka monoklonalnego
Amyloidoza
Krioglobulinemia
Kolce mieszkowe nosa
Depozyty łańcuchów lekkich w chorobie Randalla
O udowodnionym związku z gammapatią monoklonalną
Scleromyxedema
Scleredema – choroba Buschkego
Kępki żółte płaskie nie związane z hiperlipidemią
Żółtakoziarniak martwicy
Zespół Schnitzlera
Zmiany skórne w przebiegu zespołu POEMS
Prawdopodobnie związane z gammapatiami monoklonalnymi
Piodermia zgorzelińska – Pyoderma gangrenosum
Zespół Sweeta
Leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń
Zespół przeciekania kapilar
Skóra wiotka – postać nabyta
Eozynofilowe zapalenia skóry
Nadmierne rogowacenia skóry
Zapalenie tkanki podskórnej
Nieswoiste
Reakcje niepożądane po lekach
Infekcje
Nowotwory skóry
Inne

Tabela II

Diagnostyka różnicowa zmian skórnych w przebiegu gammapatii monoklonalnych.

Differential diagnosis of the skin disorders in monoclonal gammopathies.

Reakcje polekowe
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej - enMZL
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek - ALCL
Czerniak
Mięsaki tkanek miękkich
Skórna hiperplazja limfocytowa z monotypowymi plazmocytami
Poliklonalna plazmocytoza skórna lub/i systemowa
Porfirię skórną późną
PTLD – potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne
Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
Choroba Castlemanna

ce się na kończynach dolnych, mogą ulegać owrzodzeniu.

Kolce mieszkowe nosa – mają one wygląd drobnych zrogowaciałych kolców. Histologicznie składają się jednak głównie się ze złogów białka monoklonalnego, a nie keratyny [39]. Zauważono wyraźny związek kolców mieszkowych nosa z krioglobulinemią w przebiegu gammapatii monoklonalnych [40]. W części przypadków lepszy i

szybszy efekt niż chemioterapia dają zabiegi plazmaferez [41-43].

Pyoderma gangrenosum – prezentuje się jako wrzodziejące centrum otoczone rumieniowym obrzeżem. Stwierdzono współzależność z różnymi chorobami zapalnymi. Najczęściej jest wiązana ze szpiczakiem IgA [44].

Scleredema (choroba Buschkego, obrzęk stwardniały Buschkego) – w jej

przebiegu dochodzi do stwardnienia skóry twarzy, karku, pleców, barków. Skóra może przybrać pomarańczową lub czerwonawą barwę. Typ drugi wiązany jest z gammapatią monoklonalną, głównie IgG. Pojawia się raczej w przebiegu z MGUS niż w objawowym szpiczaku. Zwykle ma charakter samoograniczający się. Chemioterapia z reguły powoduje cofanie się stwardnienia [35].

Scleromyxedema – choroba zaliczana do mucynoz. Na skórze widoczne są grudki, otaczająca je skóra jest stwardniała. Wiąże się ją głównie z gammapatią IgG, rzadko jednak z objawowym szpiczakiem. Histologicznie stwierdza się rozplam fibroblastów i złogi mucyny. Leki (stosowane w szpiczaku) nie są wystarczająco skuteczne [35,45].

Zespół Schnitzlera – rzadka choroba objawiająca się przewlekłą pokrzywką z towarzyszącą gorączką, bólami kości, limfadenopatią, splenomegalią, neutrofilią. Towarzyszy MGUS, może też poprzedzać rozwój innych chorób limfoproliferacyjnych. Jedynym lekiem wykazującym skuteczność w opanowywaniu objawów jest Anakinra – antagonistą receptora IL-1 [46].

Zespół Sweeta – jest to ostra neutrofilowa dermataza przebiegająca z gorączką. Kojarzona jednak głównie z przewlekłą białaczką szpikową [47].

Zmiany polekowe - opisywane w przebiegu stosowania min. bortezomibu i lenalidomidu. Dla bortezomibu częstość, wg danych z literatury, waha się w szerokich granicach 5-80%. Najczęściej zmiany pojawiają się w miejscu wstrzyknięcia leku. Zwykle ustępują one po podaniu glikokortykosteroidów i nie wymagają odstawienia leku. Kazuistyczne są doniesienia o poważniejszych powikłaniach jak toczeń skóry indukowany podawaniem bortezomibu [48]. Z lenalidomidem wiąże się głównie mierne stopnia pokrzywkę.

Plazmocytoza poliklonalna skóry/systemowa – są to poliklonalne skórne lub narządowe nacieki plazmocytowe o nieznannej etiologii spotykane u osób pochodzenia azjatyckiego [49]. Mogą mieć charakter paraneoplastyczny.

Rokowanie

Ogólnie szpiczaki odosobnione tkanek miękkich traktuje się jako rokującą korzystniej niż postacie kostne, między innymi z powodu skuteczności radioterapii. Ryzyko odległych przerzutów wynosi poniżej 30% i jest niższe niż w przypadku szpiczaka odosobnionego kości. Już w latach 1990-2000 10-letnie przeżycie osiągało 2/3 pacjentów [14]. Podnosi się rolę utraty ekspresji CD138 tj. syndekanu-1, który odgrywa rolę w przyleganiu plazmocytoz do kolagenu min. w szpiku kostnym w patogenezie rozsiewu choroby. W pojedynczych doniesieniach udowodniono brak ekspresji CD138 u pacjentów z wtórnym rozsiewem szpiczaka do skóry [50]. Jednak w kilku opublikowanych analizach przypadków nie stwierdzono jej utraty [10,26]. Badania cytogenetyczne mogą mieć ograniczone znaczenie w określaniu rokowania dla chorych z zajęciem skóry w przebiegu szpiczaka [51].

W przypadku pierwotnego szpiczaka odosobnionego skóry: czas wolny od choroby może w przypadku odosobnionego

szpiczaka skórno po jego leczeniu sięgać nawet 20 lat [52].

Zmiany pojedyncze rokują korzystniej niż mnogie [53]. W analizie 33 przypadków przeprowadzonej przez Miyamoto i wsp. zmiany mnogie wystąpiły u 17 osób: byli to chorzy młodszy niż w grupie ze zmianami pojedynczymi a ich czas przeżycia wynosił średnio 22 miesiące czyli znacząco krócej niż w przypadku zmian sporadycznych [18]. Wytłumaczeniem jest potencjalnie lepsza resekcyjność zmian lub ukryta choroba systemowa, której pierwszym - wyprzedzającym objawem są mnogie wykwity skórne. Co najmniej 25% osób ze szpiczakiem pozakostnym pierwotnie uznanym za odosobnionego w trakcie diagnostyki okazuje się mieć kolejne nacieki w innych lokalizacjach [14].

Obecność białka monoklonalnego w surowicy krwi, opierając się na skąpych danych dostępnych w literaturze, wydaje się nie wpływać negatywnie na rokowanie. Jest to w opozycji do innych lokalizacji szpiczaka plazmocytozowego [53]. Jednak obecność paraproteiny we krwi trwająca ponad rok po radioterapii zmian skórnych jest prawdopodobnie negatywnym czynnikiem rokowniczym [54].

Leczenie

Zmiany wtórne są zwykle jedynie jednym z objawów bardzo zaawansowanej choroby podstawowej, na przykład w przebiegu białaczki plazmocytozowej [56]. Prawdopodobnie dlatego nie znaleziono dotychczas skutecznej formy leczenia w tych sytuacjach.

Chemioterapia:

W pojedynczych doniesieniach opisywano przejściową skuteczność tradycyjnej chemioterapii opartej na cyklofosfamidzie, prednisonie, winkrystynie. Odpowiedzi zwykle były częste i do krótkotrwałe [28,56,57]. Wykazano przydatność glikokortykosteroidów w zakresie leczenia zmian skórnych [18,58].

Bortezomib. Opisywano przypadki zajęcia skóry przez szpiczaka w trakcie terapii bortezomibem będące jednym z elementów progresji choroby [59-61]. Istnieją też jednak opisy przynajmniej czasowej skuteczności bortezomibu w zakresie nacieków skórnych [62,63]. Talidomid nie jest wystarczająco skuteczny w pozakostnych lokalizacjach szpiczaka [64] Dane w literaturze na temat skuteczności lenalidomidu są skąpe. Znalezione pojedyncze doniesienia sugerujące jego skuteczność w zakresie zmian skórnych [61,65]. Odszukano jedynie pojedyncze opisy dokumentujące skuteczność agresywnej chemioterapii jak VDTPACE [6]. Równie skąpe są dane sugerujące skuteczność procedury ASCT [65]. Natomiast opublikowano kilka doniesień opisujących pojawienie się zmian skórnych po ASCT [4,12,66] i alloSCT [56].

Radioterapia:

W przypadku zajęcia skóry wtórnego do uogólnionego szpiczaka skuteczność radioterapii jest ograniczona. Można się spodziewać jedynie przejściowo zmniejszenia lub ustąpienia zmian skórnych [11-13]. Znalezione opisy skuteczności napromieniania wiązką elektronów [21] i przejściowej skuteczności napromieniania elektronami całego ciała [67]. W części

przypadków stosowano leczenie skojarzone np. bortezomib z radioterapią. Trudno było ocenić skuteczność poszczególnych jej komponentów.

Odrębności dla odosobnionych szpiczaków pozakostnych skóry

CEP (cutaneous extramedullary plasmacytoma) (szpiczaki odosobnione skórne) są wysoce wrażliwe na radioterapię. Gorszej odpowiedzi można się jednak spodziewać w przypadku zmian o średnicy większej niż 5 cm [14]. Wytczne brytyjskie rekomendują w leczeniu pozakostnych szpiczaków odosobnionych dawkę 40 Gy podzieloną na 20 frakcji z zachowaniem 2 cm marginesu. Opcją terapeutyczną jest też leczenie chirurgiczne. Leczenie adjuwantowe pod postacią RT po usunięciu zmiany autorzy zalecają proponując w przypadku przekroczenia marginesu cięcia. Zaś dla guzów o średnicy > 5 cm, o wysokiej złośliwości histologicznej, w chorobie odpornej i nawrotowej w formie radio lub chemioterapii [14].

Skuteczność radioterapii w szpiczaku odosobnionym skóry jest dość dobrze udokumentowana [31]. Opisywane są długotrwałe remisje po napromieniowaniu w PCP [52]. Miejscowe nawroty po radioterapii są rzadkie, rzędu 5% [14]. Również leczenie chirurgiczne w PCP może być skuteczne [68,69]. Z uwagi na jedynie kazuistyczne opisy korzyści z jej stosowania [20] oraz skutki uboczne chemioterapia nie jest rutynowo zalecana do leczenia izolowanych zmian skórnych [70]. Wydaje się, że PCP wystarcza leczyć miejscowo [53].

Podsumowanie

Wnikliwa diagnostyka zmian skórnych u pacjentów z MM jest konieczna z uwagi na różnorodność chorób skóry pojawiających się w przebiegu szpiczaka. Zajęcie skóry w MM zależnie od pierwotnego lub wtórnego charakteru różni się dramatycznie zarówno odpowiedzią na leczenie jak i rokowaniem. Wyzwaniem terapeutycznym pozostają przypadki wtórnego rozsiewu szpiczaka do skóry.

Piśmiennictwo

1. Güvenc B, Canataroğlu A, Gümürdülü Y, Gümürdülü D, Baydağ S: Multiple myeloma with skin involvement. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001; 15: 328-329.
2. Kempf W, Sander CA: Classification of cutaneous lymphomas – an update. Histopathology 2010; 56: 57-70.
3. Cecilia MN, de la Torre MM, Chagra AC, de Talamazzi SS: Plasmocitoma cutáneo secundario como manifestación inicial de mieloma múltiple. Arch Argent Dermatol. 2009; 59: 169-171.
4. Araújo C, Marques H, Fernandes J C, Pardal A, Brito C: Cutaneous plasmacytomas secondary to nonsecretory multiple myeloma. Dermatol Clin Res. 2014; 2: 1022.
5. Bluefarb SM: Cutaneous manifestations of multiple myeloma: Archs Derm. 1955; 72: 506-522.
6. Serefhanoglu S, Haznedaroglu IC, Goker H, Buyukasik Y, Ozcebe OI: Multiple bulky cutaneous plasmacytomas with CNS relapse without bone marrow involvement during the course of a lambda light chain myeloma. Onkologie 2009; 32: 662-664.
7. Kois JM, Sexton FM, Lookingbill DP: Cutaneous manifestation of multiple myeloma. Arch Dermatol. 1991; 127: 69-74.
8. Shah A, Klimo P, Worth A: Multiple myeloma first observed as multiple cutaneous plasmacytomas. Arch Dermatol. 1982;118: 922-924.

9. Shpilberg O, Yaniv R, Levy Y, Trau H, Ben-Bassat I: Huge cutaneous plasmacytomas complicating multiple myeloma. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19: 324-326.
10. Requena L: Afectación cutánea específica en pacientes con mieloma múltiple. Estudio clínico-patológico, inmunohistoquímico y citogenético de 40 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2005; 6: 424-440.
11. Liu J, Bakst R, Phelps R, Jagannath S, Blacksbury S: Radiation therapy for secondary cutaneous plasmacytomas. *Case Rep Hematol*. 2013;2013:739230. doi: 10.1155/2013/739230. Epub 2013 Oct 24.
12. Messegueur F, Llombart B, Sanmartín O, Agustí-Mejías A, Traves V, Guillén C: Cutaneous involvement in multiple myeloma: report of two cases. *J Dermatol*. 2012; 39: 806-308.
13. Nguyen SKA, Dagnault A: Radiotherapy for multiple myeloma with skin involvement. *Curr Oncol*. 2010; 17: 74-77.
14. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, Samson D: Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology; British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol*. 2004; 124: 717-726.
15. Green T, Grant J, Pye R, Marcus R: Multiple primary cutaneous plasmacytomas. *Arch Dermatol*. 1992; 128: 962-965.
16. Wuepper KD, MacKenzie MR: Cutaneous extramedullary plasmacytomas. *Arch Dermatol*. 1969; 100: 155-164.
17. River GL, Schorr WF: Malignant skin tumors in multiple myeloma. *Arch Dermatol*. 1966; 93: 432-438.
18. Miyamoto T, Kobayashi T, Hagari Y, Mihara M: The value of genotypic analysis in the assessment of cutaneous plasmacytomas. *Br J Dermatol*. 1997;137: 418-421.
19. Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Calonje E, Requena C. et al: Cutaneous involvement in multiple myeloma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic study of 8 cases. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 475-486.
20. Patel K, Carrington PA, Bhatnagar S, Houghton JB, Routledge RC: IgD myeloma with multiple cutaneous plasmacytomas. *Clin Lab Haematol*. 1998; 20: 53-55.
21. Rodriguez JM, Lam S, Silber R: Multiple myeloma with cutaneous involvement. *JAMA*. 1977; 237: 2625-2626.
22. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S. et al: Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 657-664.
23. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M. et al: IMWG International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 1545-1556.
24. Alberts DS, Lynch P: Cutaneous plasmacytomas in myeloma. *Arch Dermatol*. 1978; 114: 1784-1787.
25. Kato N, Kimura K, Yasukawa K, Aikawa K: Metastatic cutaneous plasmacytoma: a case report associated with IgA lambda multiple myeloma and a review of the literature of metastatic cutaneous plasmacytomas associated with multiple myeloma and primary cutaneous plasmacytomas. *J Dermatol*. 1999; 26: 587-594.
26. Bayer-Garner IB, Joseph L, Sanderson RD, Smoller BR: Expression of syndecan-1 is a sensitive marker for cutaneous plasmacytoma. *J Cutan Pathol*. 2003; 30: 18-22.
27. Cotter M, Enright H: Plasmacytoma occurring in scar tissue. *Br J Haematol*. 2003; 121: 680.
28. Pereira MA, Baudrier T, Costa A, Magalhães J, Azevedo F: Cutaneous metastatic plasmacytomas with tropism for a previously injured limb. *Dermatol Online J*. 2008; 14: 16.
29. Li A, Chen A, Gallagher M, Kaczmarek P, Tinwell B et al: Primary cutaneous plasmacytoma occurring after pacemaker implantation and recurring in scar tissue. *Dermatol Online J*. 2013; 19: 3.
30. Gaba RC, Kenny JP, Gundavaram P, Katz JR, Escudero LR, Gaitonde S: Subcutaneous plasmacytoma metastasis precipitated by tunneled central venous catheter insertion. *Case Rep Oncol*. 2011; 4: 315-322.
31. Zendi E, Venturi C, Ricci R, Giordano G, De Panfilis G: Primary cutaneous plasmacytoma: a role for a triggering stimulus? *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30: 229-231.
32. Tomas JF, Garrido JA, Ramos FJ, González M, San Miguel JF: Skin involvement in non-secretory myeloma. *Am J Med*. 1988; 84: 373-374.
33. Santos G, Sousa L, Fernandes T, João A: Case for diagnosis. Cutaneous involvement associated to multiple myeloma. *An Bras Dermatol*. 2014; 89: 173-174.
34. Jedlicka M, Owen RG, Follows G, Parapia LA: Extensive and progressive cutaneous plasmacytoma in plateau phase myeloma. *Clin Lab Haematol*. 1998; 20: 321-313.
35. Rangiololetti F, Patterson JW, Rebora A: The histological and pathogenetic spectrum of cutaneous disease in monoclonal gammopathies. *J Cutan Pathol*. 2008; 35: 705-721.
36. Dispenzieri A: How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012; 119: 5650-5658.
37. Tessari G, Fabbian F, Colato C, Benedetti F, Franchini M. et al: Primary cutaneous plasmacytoma after rejection of a transplanted kidney: case report and review of the literature. *Int J Hematol*. 2004; 80: 361-364.
38. Willoughby V, Werlang-Perurena A, Kelly A, Francois J, Donner LR: Primary cutaneous plasmacytoma (posttransplant lymphoproliferative disorder, plasmacytoma-like) in a heart transplant patient. *Am J Dermatopathol*. 2006; 28: 442-445.
39. Requena L, Sarasa JL, Ortiz Masllorens F, Martín L, Piqué E. et al: Follicular spicules of the nose: a peculiar cutaneous manifestation of multiple myeloma with cryoglobulinemia. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32: 834-839.
40. Tay LK, Lim FL, Ng HJ, Yueh Lee H-Y, Pang S-M, Thirumoorthy T: Cutaneous follicular hyperkeratotic spicules – the first clinical sign of multiple myeloma progression or relapse. *Int J Derm*. 2010; 49: 934-936.
41. Payet J, Livartowski J, Kavian N, Chandesris O, Dupin N. et al: Type I cryoglobulinemia in multiple myeloma, a rare entity: analysis of clinical and biological characteristics of seven cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54: 767-777.
42. Bork K, Böckers M, Pfeifle J: Pathogenesis of paraneoplastic follicular hyperkeratotic spicules in multiple myeloma. Follicular and epidermal accumulation of IgG dysprotein and cryoglobulin. *Arch Dermatol*. 1990;126: 509-513.
43. Satta R, Casu G, Dore F, Longinotti M, Cottoni F: Follicular spicules and multiple ulcers: cutaneous manifestations of multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 736-740.
44. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO: Pyoderma gangrenosum and monoclonal gammopathy. *Arch Dermatol*. 1983; 119: 468-472.
45. Terlikowska-Brzóska A, Kwiek B, Glińska O, Kozłowska O, Błaszczak M. i wsp: Two cases of scleromyxedema. *Przegl Dermatol*. 2010; 97: 378-385.
46. Lipsker: The Schnitzler syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5: 38.
47. Bayer-Garner IB, Cottler-Fox M, Smoller BR: Sweet syndrome in multiple myeloma: a series of six cases. *J Cutan Pathol*. 2003; 30: 261-264.
48. Heelan K, McKenna DB: Bortezomib-induced cutaneous lupus in a patient with myeloma. *J Dermatol*. 2013; 40: 123-124.
49. Shadel BN, Frater JL, Gapp JD, Hurley MY: Cutaneous and systemic plasmacytosis in an Asian male born in the North American continent: a controversial entity potentially related to multicentric Castleman disease. *J Cutan Pathol*. 2010;37: 697-702.
50. Svrcek M, Meignin V, Brière J, Quillard J, Mariette X. et al: Multiple myeloma with loss of CD138 expression in two rare metastatic localizations, peritoneum and skin. *Histopathology* 2007; 50: 952-954.
51. Comfere NI, Gonzalez Santiago TM, Peters MS, Knudson RA, Ketterling RP, Gibson LE: Cutaneous extramedullary plasmacytoma: clinical, prognostic, and interphase cytogenetic analysis. *Am J Dermatopathol*. 2013; 35: 357-363.
52. Kazakov DV, Belousova IE, Müller B, Palmedo G, Samtsov AV. et al: Primary cutaneous plasmacytoma: a clinicopathological study of two cases with a long-term follow-up and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2002; 29: 244-248.
53. Muscardin Lm, Pulsoni A, Cerronic L: Primary cutaneous plasmacytoma: Report of a case with review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43: 962-965.
54. Esengül Koçak E, Ballerini G, Zouhair A, Özşahin M: Radiation therapy for the solitary plasmacytoma. *Turk J Hematol*. 2010; 27: 57-61.
55. Ballester-Martinez MA, González-García C, Fleta-Asin B, Burdaspal-Moratilla A, Santón-Roldán A. et al: Cutaneous Nodules as a diagnostic clue in multiple myeloma. *Am J Dermatopathol*. 2013; 35: 377-380.
56. Subbiah S, O'Connell F, Kobraei KB, Ramos-Caro FA, Moreb JS: Unusual multiple myeloma cutaneous manifestation following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009; 7: 800-802.
57. Edwards G, Zawadzki ZA: Extraosseous lesions in plasma cell myeloma. *Am J Med*. 1967; 43: 194-205.
58. Tsuboi R, Morioka R, Yaguchi H, Shimokawa R, Inaba M, Ogawa H: Primary cutaneous plasmacytoma: treatment with intralesional tumour necrosis factor-alpha. *Br J Dermatol*. 1992; 126: 395-397.
59. Yuan Y, Wiecekzorek R, Green DL, Cook P, Ballard H, Araten DJ: Multiple myeloma involving skin and pulmonary parenchyma after autologous stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*. 2009; 2: 48.
60. Wozney JL, Ahmed F, Bayerl MG, Ehmann WC, Talamo G: Skin involvement in immunoglobulin E multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 637-638.
61. Karasawa T, Matsumoto T, Akiyama M: Metastatic skin lesions of multiple myeloma presenting as two extraordinarily large subcutaneous tumors. *Int J Dermatol*. 2013; 52: 1568-1570.
62. Siniscalchi A, Fratoni S, Santeusano G, Del Poeta G, de Fabritiis P, Caravita T: Cutaneous involvement in multiple myeloma and bortezomib. *Ann Hematol*. 2009; 88: 1137-1139.
63. Bauer C, Peigne V, Gisselbrecht M: Unusual presentation of myeloma in an elderly woman: breast and cutaneous involvement. *Eur J Intern Med*. 2008; 19: 150-151.
64. Alexandrescu DT, Koulova L, Wiernik PH: Unusual cutaneous involvement during plasma cell leukaemia phase in a multiple myeloma patient after treatment with thalidomide: a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30: 391-394.
65. Karimkhani C, Smith C: Extrasosseous extension of multiple myeloma: a cutaneous herald to systemic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):e73-4. Doi 10.1016/j.jaad.2014.01.887.
66. Ah-Weng A, Charles-Holmes R, Rose P, Basu S, Marsden JR, Sanders DS: Multiple cutaneous plasmacytomas following an autologous peripheral stem cell transplant. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27: 293-295.
67. Floyd SR, Pantanowitz L, McDermott DF, Yannucci J, Driver JA. et al: Plasma cell problems: Case 1. Disseminated cutaneous plasmacytomas treated with total skin electron radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3138-3140.
68. Chang YT, Wong CK: Primary cutaneous plasmacytomas. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19: 177-180.
69. Wuu A, Bangert SD, Weber DM, Hymes SR: Primary cutaneous plasmacytoma. *Cutis* 2014; 939: E19-21.
70. Hauschild A, Haferlach T, Löffler H, Christopher S: Multiple myeloma first presenting as cutaneous plasmacytoma. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 146-148.