

Uso de antihistamínicos como factor incidente en la mejoría clínica y calidad de vida en pacientes con amiloidosis cutánea

Use of antihistamines as a triggering factor in clinical improvement and quality of life in patients with cutaneous amyloidosis

Uso de anti-histamínicos como fator incidente na melhoria clínica e qualidade de vida em pacientes com amiloidose cutânea

Valeria Santibáñez Briones¹, Christian Bjerre Real¹, Luis Aguirre Fernández¹, Enrique Loayza Sánchez²

¹ Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil, Ecuador

² Hospital "Luis Vernaza", Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Objetivos: determinar la asociación entre el uso de antihistamínicos y mejoría clínica, así como la calidad de vida de los pacientes con la terapéutica recibida. **Diseño:** estudio cohorte retrospectivo. **Lugar:** consulta externa del servicio de Dermatología, hospital "Luis Vernaza", Guayaquil-Ecuador. **Población:** 208 pacientes con diagnóstico de amiloidosis cutánea obtenidos de registros hospitalarios entre enero 2004 y diciembre 2011. **Resultados:** se estudiaron 208 pacientes con diagnóstico de amiloidosis cutánea. No se encontró diferencia significativa al comparar el uso de antihistamínicos y mejoría clínica ($p=0.543$). La calidad de vida en pacientes que experimentaron eficacia con el uso de antihistamínicos fue mejor (0.6) que en aquellos que no recibieron dicho grupo farmacológico (0.9). El post hoc análisis demostró diferencia significativa en la mejoría clínica de los pacientes que recibieron retinoides ($p=0.043$); además se evidenció mejoría en la calidad de vida en el grupo de pacientes que recibió corticoides (0.6) a diferencia de quienes no recibieron (0.8). **Conclusiones:** a pesar de que el estudio carece de una demostración contundente al asociar uso de antihistamínicos con mejoría clínica en pacientes con amiloidosis cutánea, si demuestra una mejoría en la calidad de vida en quienes experimentaron eficacia con el tratamiento.

Palabras clave: Amiloidosis. Calidad de Vida. Eficacia. Resultado del Tratamiento. Antagonistas de los Receptores Histamínicos.

ABSTRACT

Objectives: to determine the connection between the use of antihistamines and clinical improvement, and the quality of life of patients with the therapy received. **Design:** retrospective cohort study. **Location:** outpatient Service of Dermatology, Luis Vernaza Hospital, Guayaquil-Ecuador. Population: 208 patients diagnosed with cutaneous amyloidosis from hospital records from January 2004 to December 2011. **Results:** we studied 208 patients diagnosed with cutaneous amyloidosis. No significant difference was found when comparing the use of antihistamines and clinical improvement ($p = 0.543$). The quality of life in patients who had effectiveness with the use of antihistamines was better (0.6) than among those who did not receive the drug (0.9). The post hoc analysis showed significant difference in clinical improvement in patients receiving retinoids ($p = 0.043$); improvement was also found in the quality of life in the group of patients who received corticosteroids (0.6) as opposed to those who did not receive it (0.8). **Conclusions:** although the study lacks a blunt demonstration when linking antihistamines with clinical improvement in patients with cutaneous amyloidosis, there is indeed an improvement in the quality of life in those who experienced treatment efficacy.

Keywords: Amyloidosis. Quality of Life. Efficacy. Histamine Antagonists Treatment Outcome.

RESUMO

Objetivos: determinar a associação entre o uso de anti-histamínicos e a melhoria clínica, assim como a qualidade de vida dos pacientes com a terapia recebida. **Desenho:** estudo coorte retrospectivo. **Lugar:** consulta externa do serviço de Dermatologia, Hospital "Luis Vernaza", Guayaquil-Ecuador. População: 208 pacientes com diagnóstico de amiloidose cutânea obtidos de registros hospitalários entre janeiro-2004 e dezembro-2011. **Resultados:** Estudaram-se 208 pacientes com diagnóstico de amiloidose cutânea. Não se encontrou diferença significativa ao comparar o uso de anti-histamínicos e a melhoria clínica ($p=0.543$). A qualidade de vida em pacientes que experimentaram eficácia com o uso de anti-histamínicos foi melhor (0.6) que em aqueles que não receberam dado grupo farmacológico (0.9). A análise post-hoc demonstrou diferença significativa na melhoria clínica dos pacientes que receberam retinoides ($p=0.043$); além, evidenciou-se melhoria na qualidade de vida no grupo de pacientes que receberam corticoides (0.6) à diferença daqueles que não receberam (0.8). **Conclusão:** apesar de que o estudo carece de demonstração contundente ao associar o uso de anti-histamínicos com melhoria clínica em pacientes com amiloidose cutânea, demonstra sim uma melhoria na qualidade de vida das pessoas que experimentaram a eficácia com o tratamento.

Palavras-chave: Amiloidose. Qualidade de Vida. Eficácia. Resultado do Tratamento. Antagonistas dos Receptores Histamínicos.

Introducción

La amiloidosis cutánea primaria localizada, consiste en un conjunto de presentaciones clínicas caracterizadas por el depósito de amiloide a nivel cutáneo.¹⁻³ Las más conocidas universalmente son la variante liquenoide, macular y nodular; todas éstas se asocian a cambios dérmicos crónicos acompañados de prurito, en ocasiones intenso.⁴⁻⁶ La incidencia de amiloidosis cutánea es baja en Norteamérica y Europa. La tasa ajustada para edad y sexo por millón personas años reportada es 10.5 desde 1970 a 1989 en los Estados Unidos.⁷ Su presentación es más común en poblaciones localizadas al sureste de Asia y en América del Sur.^{8,9}

La evidencia actual, basada en reportes de casos o evidencias anecdóticas,¹⁰⁻¹² no es suficiente para recomendar un tratamiento específico de primera línea que se enfoque en proporcionar un control de la enfermedad así como una mejor calidad de vida y no solo el manejo de síntomas. En los últimos años, ensayos clínicos limitados a pequeñas poblaciones se han realizado para demostrar, la eficacia de diferentes tratamientos sin llegar a conclusiones definitivas.¹⁰⁻¹⁴

Con el propósito de evidenciar la eficacia terapéutica actual de un grupo farmacológico y la calidad de vida asociada al mismo en una población más prevalente, se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con amiloidosis cutánea, de quienes se obtuvo información referente a los tratamientos utilizados en un tiempo determinado, así como cuestionarios para evaluar la repercusión de esta enfermedad en su día a día. De evidenciar lo mencionado, se podría contar con una base más sólida y referencial para la elaboración de futuros trabajos científicos enfocados en las terapéuticas con mejores resultados, que permitiría beneficiar a los pacientes controlando la enfermedad y mejorando así su calidad de vida.

Materiales y métodos

Diseño

Se realizó un estudio cohorte retrospectivo en pacientes con diagnóstico de amiloidosis cutánea del servicio de Dermatología del hospital Luis Vernaza. El objetivo primario fue determinar la

asociación entre el uso de antagonistas de los receptores histamínicos y mejoría clínica. El objetivo secundario, fue determinar la asociación entre la eficacia terapéutica del grupo antihistamínicos y la calidad de vida de los pacientes con la terapéutica recibida. El estudio fue aprobado por el servicio de Dermatología de dicho Hospital y por la Comisión Científica de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Población

La población de este estudio estuvo conformada por individuos que asistieron a la consulta externa del hospital "Luis Vernaza" desde enero de 2004 hasta diciembre de 2011 y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos; que tengan diagnóstico de amiloidosis cutánea primaria en base a la demostración histopatológica por un solo médico especializado y que el paciente haya sido valorado y evolucionado por el médico dermatólogo del área para mantener un único criterio médico y aminorar sesgos.

Se excluyeron a pacientes cuyos datos no aparecieron de manera completa en el historial médico, que no concordaron con el diagnóstico o que se consideren no confiables con la posibilidad de introducir sesgo; pacientes que no pertenecieron al área de dermatología del hospital y pacientes que no completaron con al menos 3 meses de seguimiento.

Recolección de datos, seguimiento y mediciones. Se obtuvo un listado de pacientes con diagnóstico de amiloidosis cutánea con la autorización del jefe del servicio de Dermatología de dicha institución.

Posterior a la obtención de este listado, se procedió a solicitar al departamento de archivos del Hospital, los expedientes hospitalarios con la finalidad de realizar una revisión específica de cada paciente por los integrantes del trabajo.

Se identificaron en los pacientes los datos de filiación, datos correspondientes a la variante clínica de amiloidosis, tiempo de evolución de la enfermedad y terapias asignadas. La terapéutica utilizada en los pacientes se agrupó según el grupo farmacológico prescrito: antihistamínicos y otros en los que se clasificó a los corticoides, retinoides, zinc oral y talidomida.

La respuesta al tratamiento se subdividió en 3 categorías: respuesta terapéutica total, respuesta terapéutica parcial y respuesta terapéutica nula. Se consideró como “respuesta terapéutica completa” si el grupo farmacológico fue utilizado durante al menos 3 meses. “Respuesta terapéutica parcial” si el grupo farmacológico utilizado se mantuvo por más de un mes, pero que previo a los 3 meses se modificó por una terapia diferente y por último, “respuesta terapéutica nula” si el grupo fue cambiado antes o apenas se cumplió el mes de terapia.

Debido a que en la actualidad, la evaluación de la evolución de la amiloidosis cutánea se basa en la experiencia del médico tratante y en evidencia anecdótica,⁴ se decidió que la manera más objetiva de evaluar la mejoría sintomatológica se lograba a través de la observación de la continuidad de la terapia recibida por cada paciente.

Se eligió 1 y 3 meses como los tiempos de corte, ya que las consultas se efectúan mes a mes, y en la experiencia del personal dermatológico del hospital “Luis Vernaza”, el tiempo promedio para evaluar una mejoría clínica global en un paciente de este tipo se da a los 3 meses, en los que se valora disminución de las lesiones y recidiva de las mismas. Para aminorar sesgos, sólo se evaluarán los pacientes atendidos y evolucionados por un médico especialista.

Con la información obtenida, se localizó telefónicamente a cada paciente y una vez dada las indicaciones respectivas se valoró la calidad de vida definida como la valoración subjetiva propia del paciente respecto a su sintomatología, si la enfermedad interfiere o no en su vida cotidiana y en qué grado interfiere en caso de ser positiva la respuesta. Esto se realizó por medio de la utilización de un cuestionario validado en dermatología. Para este efecto, previo a la contestación de las preguntas, se dio indicaciones para el correcto uso del mismo.

El cuestionario, Índice Dermatológico de Valoración de la calidad de vida (DLQL), fue diseñado para evaluar el impacto de enfermedades dermatológicas en la vida cotidiana de los pacientes. Consiste en 10 preguntas y cubre 6 dominios que incluyen síntomas y sentimientos en el ámbito familiar, sexual, laboral y social del paciente, relaciones interpersonales y tratamiento.

Las respuestas incluyen categorías de “poco”, “nada”, “mucho” y “demasiado” con los puntajes respectivos de 0, 1, 2 y 3. El puntaje total es calculado por la suma de todos los ítems resultando en un máximo de 30 y un mínimo de 0. A mayor puntaje, mayor compromiso de la calidad de vida.

Análisis estadístico

Las diferentes variables obtenidas fueron ingresadas de manera inmediata a una base de datos creada en una hoja de cálculo de Excel para Windows y luego esta información fue analizada.

Para su análisis estadístico respectivo, las variables se clasificaron según su naturaleza cualitativa o cuantitativa.

Las variables continuas se analizaron mediante Media y Desviación Standard y es la forma en la que se describen las características de la población. Las variables cualitativas se describen mediante porcentaje.

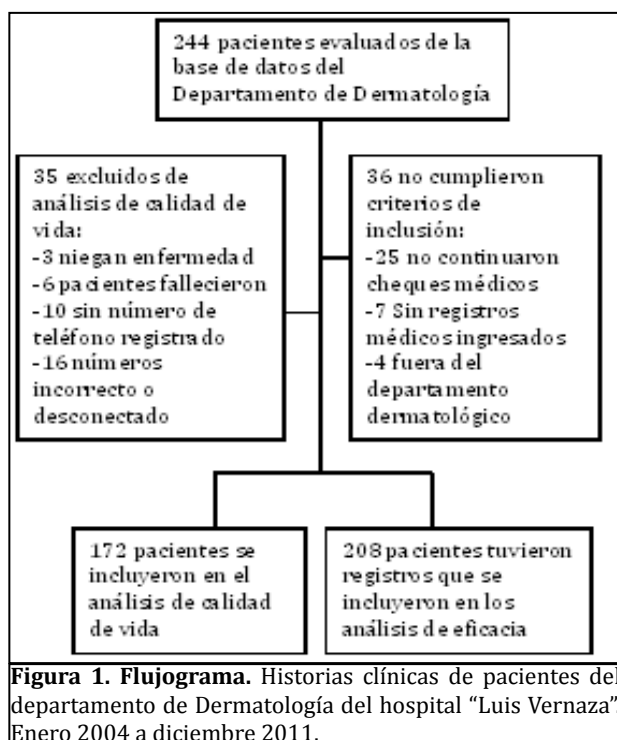
El tipo de respuesta terapéutica y mejoría clínica de los antihistamínicos se evaluó por medio de test de contraste de hipótesis, diferencia de proporciones, T de Student o la prueba Chi cuadrado como fuese apropiado según el tipo de distribución de datos.

Para determinar la influencia y relación entre la eficacia terapéutica y calidad de vida, se realizó pruebas de correlación o cruce de variables. Mediante post hoc análisis se realizó cruce de variables para valorar la asociación entre el tipo de eficacia y mejoría clínica existente con el uso de corticoides, retinoides, zinc y talidomida.

Resultados

Entre enero de 2004 a diciembre 2011 fueron ingresados 244 pacientes vistos únicamente por el jefe del departamento de Dermatología, de los cuales 36 pacientes (14%), fueron descalificados del estudio por no cumplir con los criterios del estudio.

Para el análisis final se incluyeron 208 pacientes. La tasa de pacientes que respondieron los cuestionarios fue 83% (172/208). Los análisis de calidad de vida incluyen 172 pacientes (figura 1).



Las características basales de la población están ilustradas en la tabla 1. La media de la edad fue 46 +/- 14 años; de los cuales se encontró que la mayor parte estaba conformada por mujeres en un 75% (valor p 0.001). Al 88% de los pacientes no se les identificó la variante clínica de amiloidosis cutánea mientras que 2% y 9% reportaron tener amiloidosis macular y liquenoide respectivamente (valor p 0.000). No se reportó casos de amiloidosis nodular. Con respecto a la eficacia de los tratamientos, no se encontró diferencia significativa entre los grupos de eficacia. El 30% de los pacientes tuvieron una recuperación total, 32% parcial y 38% sin eficacia (valor p 0.333). Los antihistamínicos fueron utilizados por 85% de los pacientes, al igual que los corticoides mientras que el zinc fue suministrado al 57% de los pacientes, seguido del uso de los retinoides en un 24%; el fármaco menos utilizado fue la talidomida, suministrada al 7% de los pacientes.

Se comparó el tipo de eficacia obtenida con el uso de antihistamínicos en donde se encontró que el 70% de los pacientes que recibieron dicho grupo farmacológico experimentó algún tipo de eficacia mientras que el 30% restante no lo hizo (valor p 0.000). De este 70%, el 33% experimentó eficacia total mientras que el 37% eficacia parcial, sin mostrar evidencia significativa al compararlo con el grupo de no eficacia (valor p 0.543) (tabla 2).

Tabla 1. Datos generales de pacientes

	N (%)	Valor p
Edad (DS)	46 +/- 14	
Sexo		
Hombres	51 (25%)	0.001*
Mujeres	157 (75%)	
Tipo de amiloidosis		
Indeterminada	184 (88%)	0.000
Macular	5 (2%)	
Liquenoide	19 (9%)	
Eficacia de tratamientos		
Total	62 (30%)	0.333*
Parcial	67 (32%)	
Sin eficacia	79 (38%)	
Fármacos utilizados		
Corticoides	177 (85%)	
Antihistamínicos	177 (85%)	
Retinoides	50 (24%)	
Zinc	118 (57%)	
Talidomida	14 (7%)	
Otros	197 (95%)	

* signficante al 0.05; DS: desviación estándar.

Tabla 2. Eficacia terapéutica como indicador de mejoría clínica

Eficacia de tratamientos				
	Alguna (total + parcial)		Sin eficacia	valor p
Antihistamínicos	124 (70%)		53 (30%)	0.000
	Total	Parcial	Sin eficacia	valor p
Antihistamínicos	59 (33%)	65 (37%)	53 (30%)	0.543

* signficante al 0.05

Al valorar la calidad de vida con respecto al uso o no de antihistamínicos se observó, sin embargo, una asociación positiva en la calidad de vida de los pacientes que recibieron antihistamínicos en comparación con quienes no lo recibieron (figura 2).

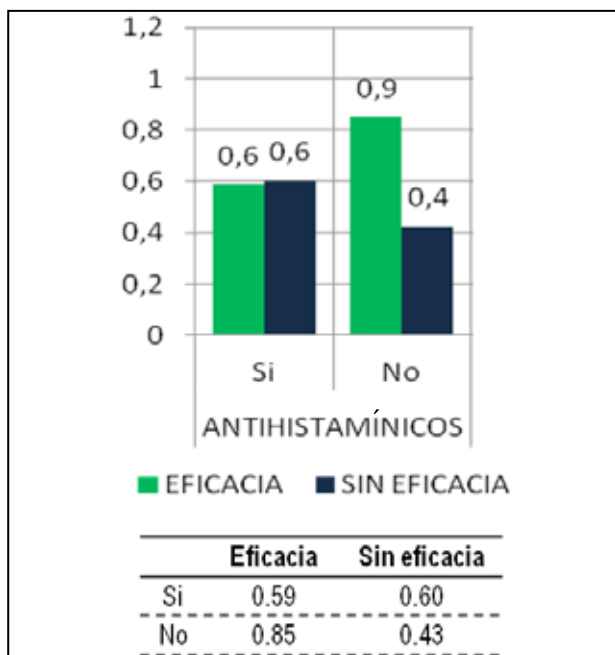


Figura 2. Análisis de calidad de vida y eficacia terapéutica.

En el post hoc análisis se encontró diferencia significativa únicamente con el grupo de retinoides al comparar tipo de eficacia experimentada y mejoría clínica; es decir, 37 pacientes que recibieron retinoides tuvieron algún tipo de eficacia, mientras que 13, no la experimentaron; de éstos, el 50% de los pacientes tratados presentaron una mejoría total de sus lesiones, 24% mejoraron parcialmente y 26% no reportó cambios en sus lesiones, con una diferencia significativa (valor p 0.043) (tabla 3); sin embargo, no se observó una asociación positiva entre el grupo de pacientes que recibieron retinoides y su calidad de vida en comparación con quienes no la recibieron (figura 3).

En el caso de la talidomida, a pesar de no observarse una significancia estadística, la mayoría de los pacientes (79%), experimentaron una eficacia total con el fármaco mencionado; un 14% experimentó eficacia parcial, únicamente un paciente no experimentó eficacia alguna; siendo el único fármaco con mayor diferencia en tasas de eficacia. Al igual que los retinoides, no se observó asociación positiva entre el uso de éstos y la calidad de vida. El único de los grupos farmacológicos que mostró una asociación positiva, en el análisis post hoc, fue el grupo de los corticoides (figura 3).

Tabla 3. Eficacia Terapéutica como indicador de mejoría clínica en post hoc análisis

Grupo	Eficacia de tratamientos			
Corticoides	Alguna (Total + Parcial)	Sin eficacia	valor p	
	125 (71%)	52 (29%)	0.000	
	Total	Parcial	Sin eficacia	valor p
	62 (35%)	63 (36%)	52 (29%)	0.534
Retinoides	Alguna (Total + Parcial)	Sin eficacia	valor p	
	37 (74%)	13 (26%)	0.001*	
	Total	Parcial	Sin eficacia	valor p
	25 (50%)	12 (24%)	13 (26%)	0.043**
Zinc	Alguna (Total + Parcial)	Sin eficacia	valor p	
	82 (69%)	36 (31%)	0.000	
	Total	Parcial	Sin eficacia	valor p
	48 (41%)	34 (29%)	36 (31%)	0.233
Talidomida	Alguna (Total + Parcial)	Sin eficacia	valor p	
	13 (93%)	1 (7%)	0.002*	
	Total	Parcial	Sin eficacia	valor p
		2 (14%)	1 (7%)	-

* significativo al 0.05

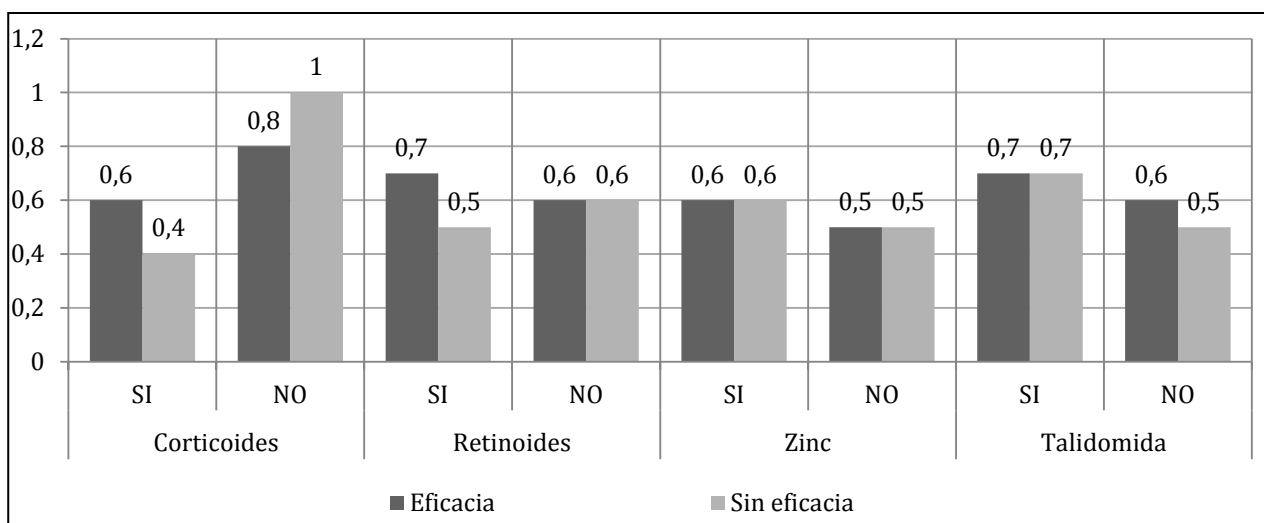


Figura 3. Análisis de calidad de vida y eficacia terapéutica.

Discusión

El objetivo de este estudio radicó en determinar la existencia de una asociación entre el uso de antihistamínicos y una mejoría clínica en los pacientes, así como la valoración de la calidad de vida con la terapéutica recibida. Evidencia fisiopatológica que explicaría esta relación. En la amiloidosis cutánea, uno de los factores etiológicos descritos es la fricción y/o trauma previo que genera activación de los queratinocitos, liberando citoquinas proinflamatorias que producirían, en ocasiones, acumulación de amiloide además de prurito.^{9-10,14} Al rascarse la piel se genera un círculo vicioso que prolonga la activación queratinocítica y la persistencia de prurito.⁹ El continuo rascado irrumpe la barrera cutánea, facilitando la introducción de microorganismos complicando la enfermedad existente.^{9,15,16}

Las actividades diarias del paciente se ven también afectadas debido a la intensidad del prurito y la imposibilidad de calmarlo; influyendo negativamente en la calidad de vida de estos pacientes.¹⁶⁻¹⁸ Encontrar un tratamiento eficaz dirigido al control del mismo es la piedra angular en la investigación relacionada a esta enfermedad. Estas razones mencionadas nos llevó a elegir a los antihistamínicos, dado sus propiedades sedantes y antipruriginosas,¹⁹⁻²⁰ como agente fundamental y protagonista de este estudio.

La hipótesis de encontrar una asociación entre el uso de antihistamínicos y mejoría clínica no pudo ser comprobada en este estudio y puede deberse a múltiples razones. Primero, los pacientes estuvieron expuestos a múltiples medicamentos simultáneamente durante la evolución de la enfermedad, influenciando en la adherencia y eficacia farmacológica.

Segundo, la forma de evaluar la eficacia terapéutica utilizada en este estudio pudo también influenciar en la comprobación de la hipótesis. La limitada información aportada por estudios retrospectivos influyó en la elección del método utilizado.

Tercero, la elección de la población pudo haber influenciado los resultados, restringida a pacientes examinados por un único médico como parte de los criterios de inclusión; efectuado con la intención de disminuir sesgos de tratamiento.

La modificación de estas condiciones pudiera servir para la comprobación de la hipótesis planteada de existir realmente una asociación.

A pesar de lo descrito, éste es el primer estudio dentro de la literatura revisada hasta la fecha, en valorar la efectividad terapéutica de los antihistamínicos en esta enfermedad en un medio prevalente.

En este estudio, se observó que una gran mayoría de los pacientes correspondía al sexo femenino, coincide con la descrita tendencia a afectar en un mayor grado a las mujeres.^{1,6,10,21} Con respecto a las variantes clínicas, una tercera categoría con el nombre indeterminado resultó ser la mayormente encontrada. Diversos variantes clínicas descritas en la literatura latinoamericana, varios años atrás, y en reportes del continente asiático se agrupan en esta categoría no definida universalmente.²¹⁻²⁵ Por esta razón, se mencionan únicamente las amiloidosis de tipo macular y liquenoide, siendo las más frecuentes a nivel internacional.

La eficacia de los tratamientos es bastante distribuida en su porcentaje, solo el 30% de los pacientes experimentó eficacia total y 38% eficacia parcial. Esto demuestra la dificultad de encontrar un tratamiento o esquema terapéutica adecuado. Pese a, varios datos de interés que podrían influenciar en la creación de futuros trabajos, se observan a partir de los resultados obtenidos en este estudio. Uno de éstos es la eficacia que mostró el uso de retinoides, a pesar que ésta se obtuvo a partir de análisis post hoc. Esta eficacia se mantuvo durante las comparaciones de eficacia alguna vs no eficacia; y aún cuando se separaron las eficacias como total y parcial. Reportes de casos en la literatura respaldan el uso de los mismos con una eficacia moderada en el control de la enfermedad, especialmente en los tipos de amiloidosis liquenoide, aunque su efectividad en otros tipos de amiloidosis también ha sido mencionada.^{12,26-29}

El uso de talidomida parece de igual forma mostrar resultados prometedores expresados en el gran porcentaje de eficacia conseguida (79%) en comparación con el porcentaje de no eficacia (7%) manifestada en este estudio. Recientemente se han publicado reporte de casos en donde la talidomida muestra eficacia clínica en la población asiática sin conclusiones definitivas.³⁰⁻³³

Éste es el primer estudio en reportar datos concernientes a la calidad de vida promedio en este tipo de pacientes. El porcentaje de datos ausentes pudo introducir sesgo al limitar la posibilidad de mostrar datos más homogéneos; sin embargo, la población entrevistada fue considerable, y se demuestra una tendencia de la calidad de la vida a mejorar en pacientes en quienes el uso de antihistamínicos resultó eficaz. Es importante mencionar la mejoría en la calidad de vida en pacientes que recibieron corticoides en comparación con quienes no los recibieron, siendo el único grupo farmacológico con resultados de tal magnitud. Debido a que los antihistamínicos y corticoides fueron dados de manera simultánea, estos resultados pudieron haberse dado como consecuencia de una interacción entre ambos grupos. Un estudio que pruebe esta asociación, de existir, complementaría el manejo de esta enfermedad.

Los autores recomiendan la combinación de la valoración clínica-histopatológica y calidad de vida antes y después de iniciado el tratamiento, ya que esto aportaría con marcadores mucho más fidedignos de eficacia del tratamiento. El uso de cuestionarios de calidad de vida en la consulta ayudaría en la decisión de terapias utilizadas, debido a la respuesta individual de los pacientes.

La publicación de trabajos con mayor evidencia científica; cohortes prospectivos, ensayos clínicos y metaanálisis basados en poblaciones más homogéneas y condiciones que permitan un mejor manejo de información; es de vital importancia para la aclaración de incógnitas subsistentes, y para la creación de un sistema ordenado como guías y protocolos para el manejo de esta enfermedad. Debido a la mayor prevalencia de esta enfermedad en América del Sur; la generación de trabajos investigativos provenientes de este país podría repercutir en el abordaje y tratamiento de esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

- Black MM, Upjohn E, Albert S. Amyloidosis. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, et al. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:623-631.
- Erika Music, MDa and Warren Piette, MDa, b Cutaneous Amyloidosis: Similar, but Different. *The American Journal of Medicine*, Vol 123, No 5, May 2010.
- Breathnach SM. Amyloid and Amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1-16. 22.
- Tay CH. Lichen amyloidosis clinical study of 40 cases. *Br J Dermatol* 1970; 82: 129-137.
- Al Ratrouf JT, Satti MB. Primary localised cutaneous amyloidosis: a clinical pathologic study from Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 1997; 36: 428-434.
- Rasi, A., Khatami, A. and Javaheri, S. M. (2004), Macular Amyloidosis: An assessment of prevalence, sex, and age. *International Journal of Dermatology*, 43: 898-899.
- Bachmann HJ, Hawkins PN. Chapter 133. Amyloidosis and the Skin. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th Ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
- Kibbi AG, Rubeiz NG, Zaynoun ST, Kurban AK. Primary localized cutaneous Amyloidosis. *Int J Dermatol* 1992; 31: 95-98.
- Weyers W. Lichen Amyloidosis: A consequence of scratching. *J Am Acad Dermatol* 37:923, 1997.
- Eswaramoorthy V, Kaur L, Das A, Kumar B. Macular amyloidosis: etiological factors. *J Dermatol*. 1999 May; 26(5):305-10.
- Woollons A, Black MM. Nodular localized primary cutaneous Amyloidosis: a long-term follow-up study. *Br J Dermatol*. 2001; 145:105-109.
- Grimmer J, Weiss T, Weber L. Successful treatment of lichen Amyloidosis with combined bath PUVA phytochemotherapy and oral acitretin. *ClinExp Dermatol*. 2007; 32:39-42.
- Lim KB, Tan SH, Tan KT. Lack of effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on amyloid deposits in lichen Amyloidosis. *Br J Dermatol*. 1988; 119:409-410.
- Kalajjan AH, Waldman, M. Knabbe, AL. Nodular primary localized cutaneous amyloidosis after trauma: a case report and discussion of the rate of progression to systemic amyloidosis *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug; 57(2 Suppl):S26-9.
- Vestey JP, Tidman MJ, McLaren KM. Primary nodular cutaneous Amyloidosis—long-term follow-up and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19:159-162.
- Liang, H. Yosipovitch, G. Itch in Ethnic Populations. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 227-234.
- Gupta, M. Depression Modulates Pruritus Perception: A Study of Pruritus in Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Chronic Idiopathic Urticaria. *Psychosomatic Medicine* 56:36-40. 1994.
- Jones-Caballero, M. Peñas, P. Calidad de vida (II). Calidad de vida en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 2002; 93(8):481-9.
- Berger, T. *Dermatologic Disorders*. 2009 Current Medical Diagnosis & Treatment. 48th Edition. Mc Graw Hill. Chapter 6; 90-95. 2009.
- Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, et al. Impact of Sedative and Non-Sedative Antihistamines on the Impaired Productivity and Quality of Life in Patients with Pruritic Skin Diseases. *Allergology International*. 2010; 59:345-354.
- Rasi, A. Khatami, A. Javaheri, SM. Macular amyloidosis: an assessment of prevalence, sex and age. *Int J Dermatol*. 2004 Dec; 43 (12):898-9.
- Ollague W. Primary cutaneous amyloidosis. *Int J Derm* 1987; 26:135.

23. Carvajal L. Amiloidosis Cutánea Primitiva Clínica e Histopatología. Departamento de Publicaciones de la Universidad de Guayaquil. Capítulo IV, Pág. 18 – 21. 1977.
24. Rados J, Marinovic Kullisic S, Lipozencic J, Budimcic D, Loncaric D. Macular amyloidosis: a case report. Acta Dermatovenerol Croat. 2008; 16 (3): 138 – 141.
25. Ho MS, Ho J, Tan SH. Hypopigmented macular amyloidosis with or without hyperpigmentation. Clin Exp Dermatol. 2009 Dec; 34 (8): 547-551.
26. Choi, J. Y., Sippe, J. and Lee, S. Acitretin for lichen amyloidosis. Australasian Journal of Dermatology, 49: 109–113, 2008.
27. Terao, M, Nishida, K, Murota, H, Katayama, I. Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. The Journal of Dermatology, 38: 179–184. 2011.
28. Marschalkó M, Daróczy J, Soós G. Etrinate for the treatment of lichen amyloidosis. Arch Dermatol. 1988 May; 124(5):657-9.
29. Ozcan A, Senol M, Aydin NE, Karaca S. Amyloidosis cutis dyschromica: a case treated with acitretin. J Dermatol 2005 Jun; 32(6):474-7.
30. Wechalekar, A, Goodman, H. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. Blood. 2007 Jan 15; 109(2):457-64.
31. Chen M, Doherty SD, Hsu S. Innovative uses of thalidomide. Dermatol Clin 2010; 28:577-86.
32. An Q, Lin J, Zheng S, Hong Y, Zhang L, Guan X, et al. Dramatic improvement of primary cutaneous amyloidosis with thalidomide. Eur J Dermatol. 2011 Mar-Apr; 21(2):270-1.
33. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. Br J Dermatol 2005; 153: 25473.