

# Xantogranuloma juvenil diseminado. Comunicación de un caso

Dra. Larissa Dorina López Cepeda,\* Dra. Myrna Rodríguez Acar,\*\*  
Dra. Josefa Novales Santa Coloma\*\*\*

## RESUMEN

Comunicamos el caso de un paciente del sexo masculino de 1 año de edad, con una dermatosis diseminada, con tendencia a la generalización, constituida por múltiples neoformaciones de aspecto papular, de 0.3 a 1.5 cm de diámetro, algunas eritematosas, otras amarillentas, levemente pruriginosas, de evolución crónica. Clínica e histopatológicamente diagnosticaron como xantogranuloma juvenil diseminado. Se realiza una breve revisión del tema.

Palabras clave: Xantogranuloma juvenil.

## ABSTRACT

*We report a one year old male patient with a disseminated dermatosis which tends to generalization; constituted by multiple erythematous, orange and yellow neoformations of papular aspect, slightly itching, with 7 months evolution, clinical and histopathological diagnostic of disseminated juvenile xanthogranuloma. We also made a brief revision.*

*Key words: Juvenile xanthogranuloma.*

## CASO CLÍNICO

Paciente del sexo masculino de 1 año de edad, con dermatosis localizada inicialmente en cara posterior de tronco y extremidades superiores, la cual se había extendido gradualmente. Actualmente con tendencia a la generalización, constituida por numerosas neoformaciones de aspecto papular, de 0.3 a 1.5 cm de diámetro, algunas amarillentas y en otras el color varía entre rojo claro a rosado (*Figuras 1, 2 y 3*), superficie lisa, algunas aisladas y otras con tendencia a confluir, ocasionalmente pruriginosas, de evolución crónica.

Resto de piel y anexos sin datos patológicos. Al interrogatorio no se refieren antecedentes familiares ni personales de atopia u otros de importancia.

Diagnóstico clínico inicial de xantogranuloma juvenil diseminado.

Al examen clínico general no se encontraron anomalías del desarrollo físico y mental. Los exámenes complementarios incluyeron estudio oftalmológico y radio-

grafía de tórax posteroanterior y lateral, las cuales se encontraron sin datos patológicos.

La biopsia de piel se tomó de la extremidad superior izquierda y se fijó en formol al 10%; se confirmó el diagnóstico clínico inicial al observarse epidermis atrófica con procesos interpapilares conservados. En la dermis superficial, media y profunda hay denso infiltrado de histiocitos vacuolados, escasas células gigantes multinucleadas, focos de linfocitos perivasculares. Anexos hipotróficos (*Figuras 4 y 5*).

Se le explica ampliamente a la madre sobre el padecimiento, su involución espontánea y la necesidad de un control periódico, por lo que se realiza seguimiento semestral; en la última revisión la mayoría de las lesiones involucionaron, dejando una piel atrófica, ligeramente eritematosa. Persistía sin manifestaciones de compromiso sistémico.

## BREVE REVISIÓN DEL TEMA

El xantogranuloma juvenil diseminado es una enfermedad benigna, de curso autolimitado, que afecta a la piel y sólo ocasionalmente en otros órganos, caracterizada por múltiples nódulos de color rojo o naranja.

\* Residente Dermatología 4to año, Centro Dermatológico Pascua (CDP).

\*\* Dermatolepróloga, CDP.

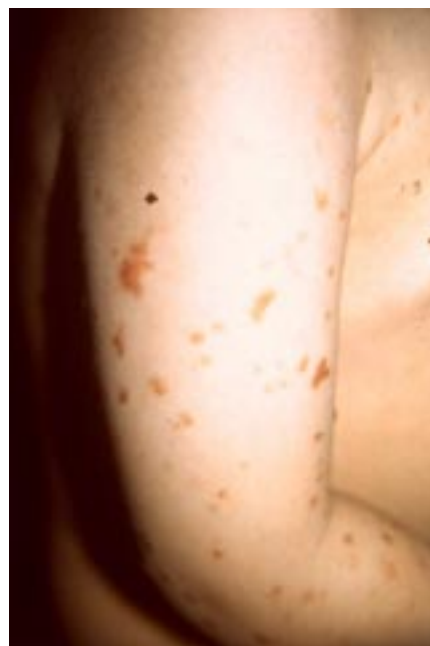
\*\*\* Dermatopatóloga, CDP.



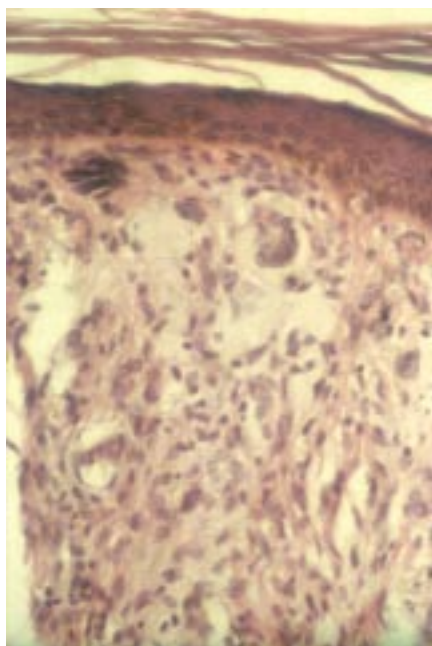
**Figura 1.** Aspecto general de las lesiones en cara.



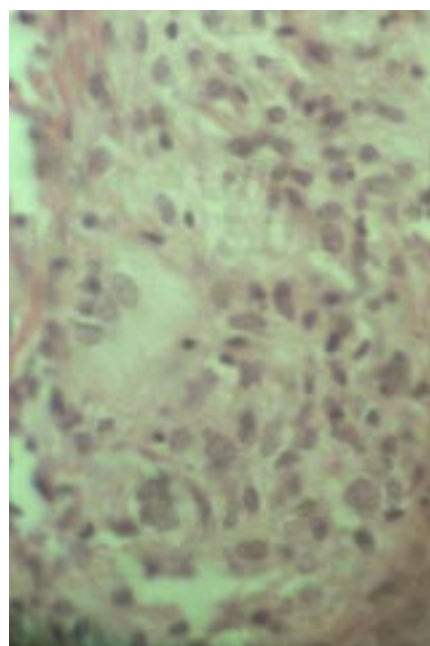
**Figura 2.** Miembro superior derecho. Se observan neoformaciones de aspecto papular rojo amarillento, superficies lisas asentadas sobre una piel sin alteraciones.



**Figura 3.** Se observa aplanamiento de las lesiones y un tono café claro en las mismas.



**Figura 4.** Imagen histológica H.E. 40X: Epidermis atrófica con procesos interpapilares conservados. En la dermis superficial, media y profunda hay denso infiltrado de histiocitos vacuolados, escasas células gigantes multinucleadas, focos de linfocitos perivascuales. Anexos hipotróficos.



**Figura 5.** Detalle del infiltrado de histiocitos vacuolados y células gigantes multinucleadas tipo Tutton.

El xantogranuloma juvenil diseminado fue descrito inicialmente por Adamson en 1905 como xantomas congénitos múltiples; en 1912 Mc Donagh lo denominó nevo xantoendotelioma<sup>1</sup> y en 1936 Senear y Caro reconocen su origen xantomatoso, por lo que le llaman xantoma juvenil. El primer caso reportado por Lamb y Lain,<sup>2</sup> con afección pulmonar, data del año 1937. En 1954, Helwing y Hackney lo denominan xantogranuloma juvenil.

Predomina en lactantes del sexo masculino con una relación 1.5:1 y es la más frecuente de la histiocitosis no X.<sup>3</sup> No hay predisposición familiar o por sexo, según Hernández Martín tiene hasta 10 veces más frecuencia en caucásicos. Su incidencia real se desconoce.

Se inicia tempranamente, un 5-30% de los casos desde el nacimiento y hasta un 80% de casos en los primeros 6-9 meses de vida. Continúan presentándose brotes durante meses a años, siendo lo habitual 1 a 1.5 años; se observan así diferentes etapas de la enfermedad en un mismo paciente. Hay involución espontánea en 3-6 años. Es raro observarla en adolescentes o adultos y cuando se presenta es alrededor de los 30 años de edad.

### ETIOPATOGENIA

Es una histiocitosis benigna proliferativa clase II (de células mononucleares benignas, no Langerhans HNCL, o no X).<sup>4</sup>

Su etiología no se ha identificado aún, sin embargo, parece ser una forma cutánea abortiva de histiocitosis, en la que al microscopio electrónico no hay células de Langerhans, ni gránulos de Birbeck o bien podría ser un proceso reactivo a un estímulo aún no identificado.<sup>5,7</sup>

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El xantogranuloma juvenil diseminado es una enfermedad poco frecuente, se inicia en los primeros meses de la vida y durante la infancia, es raro en los adultos; se caracteriza por presentar en piel y ocasionalmente en otros órganos, una o más neoformaciones de aspecto papulo-nodular rojo-amarillentos, o rosadas en las etapas tempranas de la enfermedad; posteriormente son amarillo-blancuecinas o cafés. De forma oval, superficie lisa y con algunas telangiectasias, de 0.5 a 2 cm de diámetro, consistencia dura e indoloras al tacto y desplazables sobre los planos profundos. En ocasiones los niños presentan dolor o prurito intensos y las lesiones llegan a ulcerarse o a sangrar.<sup>2</sup>

En estas lesiones existe un infiltrado histiocitario que rápidamente muestra cambios xantomatosos; la lipidización se incrementa probablemente con degradación

lisosomal, por lo que se observa tendencia a la regresión espontánea.<sup>6,7</sup>

Las neoformaciones se presentan en forma abrupta y continúan apareciendo durante varios años. Pueden ser lesiones únicas o solitarias (60-82%) o ser lesiones múltiples y estar distribuidas en toda la superficie corporal<sup>8</sup> e incluso extracutáneas, de las cuales se han reportado mayor número de casos con afección en tejido celular subcutáneo, sistema nervioso central, hígado/bazo, pulmón, ojo/órbita, orofaringe y músculos,<sup>7,9</sup> predominan en la piel cabelluda, siguiéndole la cara (párpados), el cuello, el tronco y las extremidades en zonas proximales; excepcionalmente afecta a las mucosas (cavidad oral principalmente en las caras laterales de lengua y línea media de paladar duro), así como la unión de piel con mucosas, las regiones subungueales y suele respetar palmas y plantas. Ocasionalmente las neoformaciones pueden ulcerarse o sangrar.

Teniendo en cuenta el tamaño y número de las lesiones, se le clasifica en dos formas clínicas:

- a. Macronodular. Forma clínica poco frecuente (35% de casos); caracterizada por uno o varios tumores de 1-2 cm de diámetro, cupuliformes, ovales, translúcidos, brillantes, con telangiectasias en su superficie y asociados frecuentemente con lesiones extracutáneas (pulmones, huesos-con lesiones osteolíticas, riñones, pericardio, colon, ovarios y testículos) y en mucosas.<sup>10</sup> Se han publicado formas gigantes de 4-10 cm, cuya complicación habitual es supurar al involucionar.<sup>7,11</sup> Las lesiones solitarias se han observado en 60-82% de los pacientes. Micronodular. Es la más común (60% de casos); en ésta las lesiones miden de 2-5 mm, son numerosas y pleomórficas, de color rojizo y que más tarde se tornan amarillentas. Se distribuyen irregularmente por toda la superficie corporal, con predominio en la piel cabelluda, cara, cuello, tórax y brazos. Llegan a afectar mucosas y ojo en uvea anterior y conjuntiva episcleral.
- b. Hay además formas mixtas en las que hay simultáneamente neoformaciones micro y macronodulares.<sup>8,11,12</sup>

Se han comunicado algunos casos con localizaciones y aspecto clínico poco habituales como: lesiones de aspecto tumoral hiperqueratósico; lesiones pedunculadas; otros con aspecto de erupción liquenoide generalizada o maculopapular; localizadas en genitales externos y clítoris; palmas y plantas.<sup>12</sup> Por otra parte se han descrito casos de "forma pareada o en pareja", en la que las lesiones se encuentran por pares y con aspecto de "gra-

nos de café" o reniformes. (ref Tanogen). El xantogranuloma juvenil diseminado subcutáneo o de tejidos blandos profundos se estima en 5%<sup>2</sup> y se manifiesta como una lesión congénita solitaria, profunda, de 1-2 cm de diámetro, de consistencia suave, bien delimitada, que no hace relieve ni produce cambios sobre la piel suprayacente, asintomática, en los adultos puede ser múltiple; su localización habitual es en la mano, el cuello, los tejidos paravertebrales, la espalda y la piel cabelluda.<sup>8,11,13</sup>

### FORMAS EXTRACUTÁNEAS

Su incidencia es de 0.3 a 0.5%<sup>2</sup> y afecta con mayor frecuencia a los ojos, pudiendo involucrar al iris, cuerpo ciliar, epiesclera y órbita, ocasionando tumoraciones localizadas o difusas del iris, glaucoma unilateral, uveitis, heterocromía del iris y proptosis.<sup>1</sup>

Su complicación más grave es la hemorragia de la cámara anterior (hifema), por neoformación capilar, con subsecuente glaucoma, secundario a infiltrado histiocitario en el iris, lo que puede culminar en ceguera.<sup>8</sup>

El segundo lugar en afectarse es el pulmón y le siguen hígado, pericardio, sistema nervioso central, bazo y testículo,<sup>1,7</sup> donde las lesiones suelen ser asintomáticas y en pocas ocasiones ocasionan complicaciones que ameritan tratamiento farmacológico o quirúrgico.

### ENFERMEDADES ASOCIADAS

Hay diversos artículos que señalan la coexistencia de xantogranuloma juvenil diseminado y manchas café con leche e historia familiar de neurofibromatosis tipo I (NF I).<sup>14</sup> En 1960 Marten y Sarkeni señalaron la asociación entre xantogranuloma juvenil diseminado y anomalías pigmentarias.<sup>2</sup> También se ha encontrado leucemia infantil (xantoleucemia; la más frecuente: mielocítica juvenil crónica) en la que los xantomas son múltiples y raramente solitarios.

Incluso existen reportes de asociación simultánea de las tres entidades (NF I, leucemia mielocítica juvenil crónica y xantogranuloma juvenil diseminado), en hasta 40% de casos,<sup>6</sup> la razón de esta asociación se desconoce, al parecer el gen que estimula la colonia de granulocitos, se localiza en el cromosoma 17q y es el mismo cromosoma dañado en la NFI, además de que los cromosomas 11 q y 22, incrementan el riesgo de tumores en NFI.<sup>15</sup>

### HISTOPATOLOGÍA

En las lesiones recientes hay en la dermis infiltrados de grandes histiocitos sin lípidos, mezclados con células

linfoides y eosinófilos; algunos de estos histiocitos presentan citoplasma claro y vacuolado, conforme incorporan el material lipídico.

En las lesiones maduras hay un infiltrado granulomatoso, con células espumosas, células gigantes tipo cuerpo extraño y tipo Touton,<sup>15</sup> los macrófagos contienen concentraciones variables de lisosomas con lípidos, en su mayoría están localizados en vacuolas sin membrana trilaminar; no se observan gránulos de Birbeck y en las lesiones en involución, hay proliferación de fibroblastos y fibrosis. La microscopía electrónica muestra macrófagos con pseudópodos complejos.

La inmunohistoquímica ayuda a distinguir la xantogranuloma juvenil de otras entidades como histiocitosis de células de Langerhans, histiocitosis de células no Langerhans y lesiones fibroquísticas.

La proliferación histiocítica es negativa para la proteína S-100<sup>7</sup> y MAC 387 y positivos para HMA 56, HHF 35, KP1, K1MP, vimentina, factor XIIIa y OKT6 (CD1) marcador específico de células de Langerhans.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Las lesiones nodulares semejan clínicamente a histiocitosis de células de Langerhans, cuyo diagnóstico se basa en el hallazgo de gránulos de Birbeck y en 20% de casos positividad celular a proteína S-100.
- Xantoma papular, que es una xantomatosis cutánea de aspecto papular normolipémica, cuyo diagnóstico es histopatológico.
- Mastocitoma solitario, en las que las lesiones se hacen urticariformes después de enrojecer y en la histopatología contienen abundantes mastocitos dérmicos.
- Histiocitoma eruptivo generalizado, entidad que afecta sólo a adultos, se asocia a diabetes insípida, suele afectar mucosas y no hay lesiones viscerales.
- Histiocitoma nodular progresivo, por su aspecto papular tipo xantoma.
- Reticulohistiocitosis congénita autolimitada, en la que las lesiones duran semanas y algunas de las células presentan gránulos de Langerhans citoplasmáticos.
- Xantoma tuberoso, se presenta sólo en los hiperlipídicos y a la histopatología se encuentra proliferación uniforme de células con un gran citoplasma espumoso. La tinción para grasas es positiva.
- Nevo de Spitz, clínicamente puede parecerse a las etapas tempranas de XJD; histológicamente son células epiteliales espiculadas.
- Otros que clínicamente se confunden, pero que histopatológicamente son diferentes son: la histiocitosis

X, histiocitosis cefálica benigna y dermatofibroma solitario principalmente.

- j. En las formas viscerales se hace diagnóstico diferencial con tumores malignos como rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma y fibrohistiocitoma.

### COMPLICACIONES

La forma cutánea no presenta ninguna complicación; son las formas viscerales las que han descrito complicaciones como: hifema, glaucoma y ceguera, cuando hay afección ocular.

Si se afecta pericardio puede generar hemopericardio y falla cardíaca.

Si se acompaña de NFI o manchas café con leche, existe el riesgo de desarrollar leucemia mielocítica crónica o leucemia monomielocítica aguda.<sup>7</sup>

### PRONÓSTICO

El pronóstico es bueno, habitualmente las lesiones regresan espontáneamente en un tiempo de 3-6 años después de su inicio, dejando en el 48% de los casos, áreas de hiperpigmentación, ligera atrofia o anetodermia. Si hay compromiso ocular el riesgo de complicaciones es elevado, no así si existen lesiones en otros órganos, donde es habitual la regresión.

### TRATAMIENTO

No se dispone de un tratamiento específico para el XJD, pero las lesiones pueden ser extirpadas quirúrgicamente. Se ha descrito el empleo de criocirugía, radioterapia, quimioterapia, ciclosporina y esteroides tópicos e intralesionales (los cuales llegan a ocasionar atrofia perilesional).

En lesiones oculares se ha utilizado radioterapia y esteroides e incluso cirugía y en las lesiones en otras localizaciones extracutáneas, se tratan sólo si interfieren con las funciones vitales.

En pacientes con manchas café con leche o franca NFI, se debe realizar seguimiento periódico con toma de biometría hemática, por las complicaciones ya descritas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Scaletzky AA, Calb I, Gómez I. Xantogranuloma juvenil diseminado. *Arch Argent Dermatol* 1996; 46: 129-135.
2. Hernández-Martín A, Baselga E, Drolet BA et al. Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 355-367.
3. Hurwitz S. *Clinical Pediatric Dermatology* 2º ed. WB Saunders Company 1993: 646-647.
4. Bang D, Joon NC, Lee J et al. Appearance of Sezary atypical lymphocytes in the regressing lesions of juvenile xanthogranuloma. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 37-39.
5. Herbst AM, Laude TA. Juvenile xanthogranuloma. Further evidence of a reactive etiology. *Pediatric Dermatol* 1999; 16: 164.
6. Arenas R. *Dermatología, atlas, diagnóstico y tratamiento*. México; Interamericana, McGraw-Hill 1987; xx ed: 474-475.
7. Ruiz Maldonado, Parish L, Deare JM. *Textbook of pediatric dermatology*. 1989. Grune & Stratton. 1º ed. Cap. 30-Histiocytoses. P. 357-361.
8. Caputo R, Cambriaghi S. Las mil caras del xantogranuloma. *Piel* 1998; 13: 329-330.
9. Freyer D, Kennedy R, Boström B et al. Juvenile xanthogranuloma: forms of systemic disease and their clinical implications. *J Pediatr* 1996; 129: 227-237.
10. Moncini AAJ, Prieto VG, Smoller BR. Role of cellular proliferation and apoptosis in the growth of xanthogranulomas. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 17-21.
11. Campbell L, Kanhy M, Estely NB. Giant juvenile xanthogranuloma. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1723-1724.
12. Caputo R, Cambriaghi S, Brusasco A et al. Uncommon clinical presentations of juvenile xanthogranuloma. *Dermatology* 1998; 197: 45-47.
13. Sánchez YE, Requena L, Villegas C et al. Subcutaneous juvenile xanthogranuloma. *J Cut Pathol* 1995; 22: 460-465.
14. Tan HH, Tay YK. Juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis I. *Dermatology* 1998; 197: 43-44.
15. Sanguenza P, Salmón J, White CR et al. Juvenile xanthogranuloma: a clinical, histopathologic and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 1995; 22: 325-335.