

Xantogranuloma juvenil múltiple

Multiple xanthogranuloma juvenile

**Katherine G. Anco-Gallegos,¹ Liz K. Cevallos-Riva,²
María del Carmen Sialer-Vildózola,²**

RESUMEN

El xantogranuloma juvenil es una histiocitosis de células no Langerhans, de curso benigno y autolimitado, que afecta principalmente a lactantes y niños. Se caracteriza por la presencia de pápulas amarillentas asintomáticas y/o nódulos cutáneos. Histológicamente consiste en un infiltrado de macrófagos con un variable grado de lipidización, en ausencia de anomalías metabólicas. Rara vez se presentan manifestaciones extracutáneas y formas diseminadas. Presentamos el caso de una lactante de seis meses de edad, que consultó al Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central por la aparición de lesiones papulosas asintomáticas, distribuidas predominantemente en el rostro, luego abdomen y muslos, sin compromiso extracutáneo. Se presenta el caso por su relativa poca frecuencia.

PALABRAS CLAVE: Xantogranuloma juvenil, histiocitosis, células de Langerhans.

ABSTRACT

The juvenile xanthogranuloma is a histiocytosis, non-Langerhans cells, benign and self-limiting, course that mainly affects infants and children. It is characterized by the presence of asymptomatic yellowish papules or nodules of the skin. Histologically consists of an infiltrate of macrophages with a variable degree of lipid, in the absence of metabolic abnormalities. Rarely systemic manifestations and forms scattered are presented. We present the case of an infant of 6 months of age, female sex, who passed consult in the service of Dermatology of the Hospital Militar Central by the appearance of asymptomatic papular lesions, distributed predominantly in the face, then abdomen and thighs, without extracutane commitment. We present the case by its relative infrequency.

KEY WORDS: youth xanthogranuloma, histiocytosis, Langerhans cells.

INTRODUCCIÓN

El xantogranuloma juvenil (XGJ), conocido también como nevoxantoendotelioma, xantoma múltiple de la infancia, xantoma juvenil, xantoma tuberoso congénito de la infancia, granuloma juvenil de células gigantes y xantoma neviforme, es la forma clínica más frecuente, de 80% a 90% de las histiocitosis de células no Langerhans (histiocitosis no X o tipo II), caracterizadas por la proliferación benigna de células histiocitarias.¹⁻⁴

La descripción del primer caso de XGJ fue realizada por Adamson, en 1905, quien utilizó el término de múltiples xantomas congénitos. En 1954, Helwing y Hackney demostraron el origen fibrohistiocítico de las lesiones y las denominaron xantogranuloma juvenil, termino con el que se las conoce desde entonces.¹⁻⁵

Su incidencia y prevalencia reales, así como su etiopatogenia, son aún desconocidas. Es una entidad con predominio en la población infantil, la edad promedio de aparición de las lesiones son los dos primeros años de vida en 60% a 75% de los casos, pero pueden aparecer inclusive al momento del nacimiento en 5% a 17% de los casos. Afecta a cualquier

1. Médico residente, servicio de Dermatología, Hospital Militar Central. Lima, Perú
2. Médico asistente, servicio de Dermatología, Hospital Militar Central. Lima, Perú.

etnia racial, pero se ha observado una mayor frecuencia en la raza blanca. Existe una leve prevalencia por el sexo masculino (1,5:1), que se hace más evidente en los casos de lesiones múltiples (hasta 12:1) en de 20% a 30% de los casos. Solo se presenta de 10% a 15% en adultos entre 20 y 40 años de edad, sin predilección por sexo en este grupo etario.²⁻⁵

El XGJ se caracteriza en la mayoría de los casos por pápulas y/o nódulos rosados (en los estadios tempranos), amarillo anaranjadas o café marrón, de superficie lisa, ocasionalmente se observan telangiectasias, y consistencia firme, bordes definidos y tamaño variable, son únicas o múltiples, se localizan sobre todo, en la cabeza, el cuello y el tronco superior, suelen ser asintomáticas, de curso benigno y de buen pronóstico.^{1,3,4}

Habitualmente las lesiones se limitan a la piel, aunque en algunas ocasiones puede presentarse compromiso extracutáneo, en cuyo caso los órganos más frecuentemente afectados son los ojos, el SNC, los pulmones, el hígado y bazo.¹⁻⁵

El diagnóstico es clínico y se confirma con los hallazgos histopatológicos por la presencia de un infiltrado histiocitario dérmico, con cúmulo de células gigantes multinucleadas cargadas de lípidos, llamadas células de Touton, linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. Por lo general, no necesitan tratamiento, ya que su curso es autolimitado e involuciona de manera espontánea, con disminución de la infiltración y coloración central entre uno y seis años después de la aparición de las lesiones, dejando a veces cicatrices residuales.^{1,4}

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de seis meses de edad, procedente de Lima, con un tiempo de enfermedad de dos meses, que acudió a consulta por presentar lesiones sobreelevadas color piel, asintomáticas, en cara, cuello y brazo. Presenta antecedente de madre con diabetes *mellitus*, dislipidemia y obesidad.

Al examen físico, se evidencian pápulas amarillentas, otras color piel, de diferente tamaño entre 2 y 5 mm de diámetro, superficie lisa, consistencia firme, bordes definidos, localizadas en cara, cuello, orejas, abdomen y muslos (Figura 1). Crecimiento y desarrollo adecuado para la edad.

Entre los exámenes auxiliares, hemograma, IgE, colesterol total y fraccionado y glucosa dentro de valores normales. La ecografía abdominal y la radiografía de tórax también fueron normales. Examen oftalmológico: Sin alteraciones.

El estudio histopatológico informó infiltrado denso de linfocitos e histiocitos en banda en dermis, presencia de células gigantes multinucleadas tipo Touton (Figura 2).

Con base en la clínica y los hallazgos histopatológicos se diagnosticó XGJ múltiple sin compromiso sistémico y se dejó en observación. Luego de tres meses de seguimiento se observó una evolución estacionaria de las lesiones.

COMENTARIO

El primer caso descrito de XGJ fue presentado por Adamson, en 1905, como xantoma congénito múltiple en la *Dermatological Society of London*, aunque no obtuvo biopsia de las lesiones. McDonough, primero en 1909, con la comunicación de un caso clínico con resolución espontánea y, posteriormente en 1912, con la adición de cuatro casos más a los cuales practicó biopsia, realizó



Figura 1. Múltiples xantogranulomas en cara.

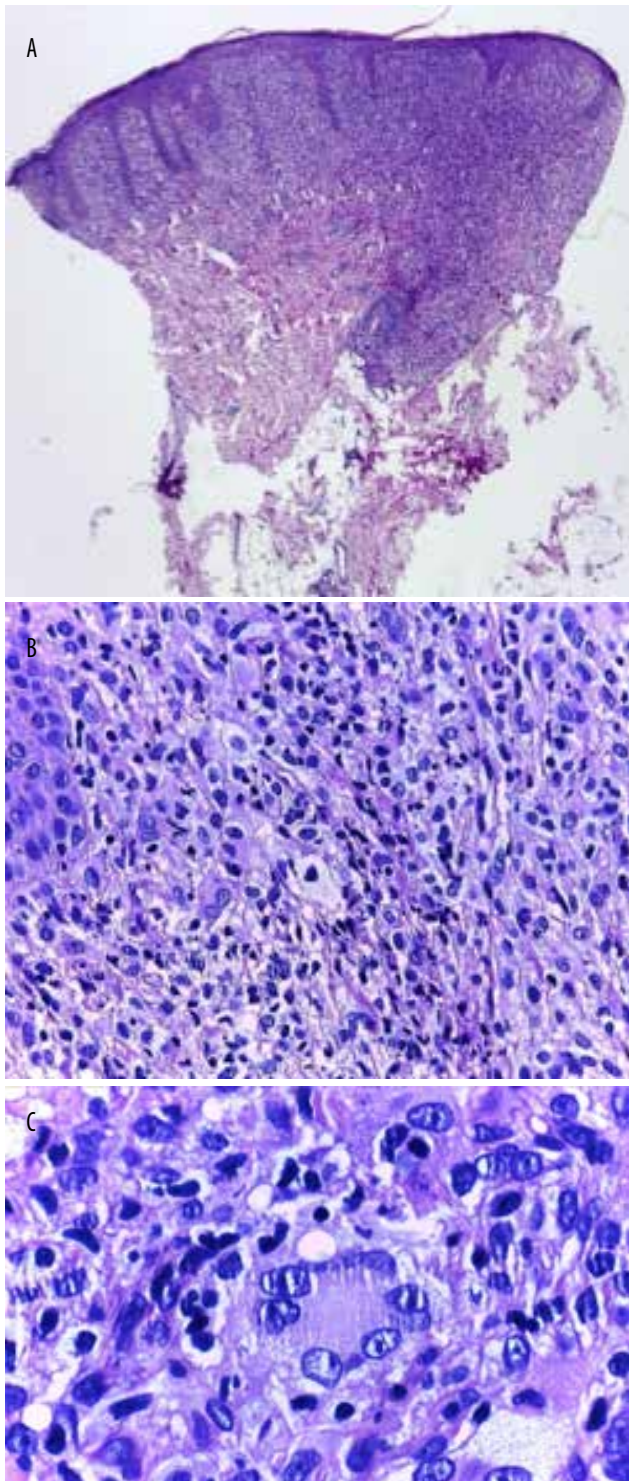


Figura 2. Histopatología. A) Infiltrado en banda en dermis. B) Infiltrado linfocitario en dermis. C) Células de Touton en dermis.

la primera descripción anatomoclínica de la entidad. Propuso un posible origen en el endotelio capilar, por lo que la denominó nevoxantoendotelioma. No es hasta 1936 cuando Seneary y Caro establecen el origen xantomatoso

de la enfermedad y la denominan xantoma juvenil. En 1937, Laurb y Lain publicaron el primer caso de xantoma juvenil con afectación visceral y, en 1954, Helwig y Hackney, además de hacer referencia a una posible primera descripción por Rudolf Virchow en un caso clínico publicado en 1871 de un niño con xantomatos cutáneos, propusieron tras presentar 53 nuevos casos, el nombre con el que se conoce actualmente.¹⁻⁵

Respecto a su etiología aún no está definida, se supone que deriva de los dendrocitos dérmicos y que no tiene relación con la hiperlipidemia u otro trastorno metabólico. Otros autores sugieren que se produce aumento de la biosíntesis de colesterol intracelular y de la unión de colesterol a lipoproteínas de baja densidad en ausencia de trastorno metabólico. Por lo que se postula que se produce una respuesta granulomatosa reactiva de los histiocitos ante un estímulo traumático o infeccioso.²⁻⁵

La nueva clasificación de las histiocitosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS), realizada en 1997, reestructuraba la propuesta en 1987 por la Sociedad Internacional del Histiocito, basada en las características patológicas celulares de las histiocitosis, y que constaba de tres clases: I (histiocitosis de células de Langerhans), II (histiocitosis de fagocitos mononucleares distintos a las células de Langerhans) y III (histiocitosis malignas). El XGJ está clasificado en la clase II. La actual clasificación de la OMS está compuesta igualmente por tres clases, pero se realiza una distinción más clara entre las variantes malignas (clase III) y las alteraciones del comportamiento biológico (clases I y II), catalogando al XGJ y procesos relacionados. A pesar de la nueva clasificación de la OMS, se continúan utilizando como referencia la clasificación de la Sociedad Internacional del Histiocito.^{5,6}

Con el advenimiento de técnicas de inmunohistoquímica y estudios ultraestructurales, la propuso reclasificar a las mismas según el tipo celular predominante en tres grupos: trastornos derivados de células dendríticas, que incluyen a la histiocitosis de células de Langerhans y al XGJ entre otros; trastornos derivados de macrófagos; enfermedades histiocíticas malignas.²

La descripción fenotípica del XGJ se ha realizado de diversas formas: según su anatomía patológica y estructura celular, forma y tamaño de las lesiones y número y localización de las mismas.⁵

Desde el punto de vista histopatológico, su presentación más frecuente es la denominada forma clásica, que presenta abundantes vacuolas e histiocitos espumosos con células gigantes tipo Touton que se crean de la fusión de macrófagos con un anillo de núcleos rodeados por un

citoplasma espumoso. La forma temprana que muestra histiocitos mononucleares de pequeño-mediano tamaño con infiltrado en forma laminar, sin atipias celulares, que tampoco muestran los demás tipos, con poco tejido adiposo y ausencia de células gigantes tipo Touton; mientras que la forma transicional presenta predominantemente células en forma de huso, semejantes a histiocitos fibrosos benignos con histiocitos espumosos, además de ocasionales células gigantes.⁵

El XGJ evoluciona en tres periodos. Inicialmente, un periodo proliferativo histiocitario, prácticamente nula cantidad de células gigantes; seguido por un infiltrado granulomatoso de histiocitos, células espumosas y células gigantes de Touton; finalmente, un período cicatricial, que termina en fibrosis.^{1,2}

El análisis inmunohistoquímico (IHQ) permite diferenciar este tipo de histiocitosis de las células de Langerhans (HCL), evidenciándose así de que los monocitos plasmáticos pueden ser el tipo celular constituyente principal de XGJ, en lugar del dendrocito dérmico, ya que son S100 y CD1a negativas, típicos de este tipo de histiocitosis. El panel básico de IHQ necesario para un correcto diagnóstico del XGJ incluye, además del S100 y CD1a, la vimentina, CD45, CD-68 y anti-F.XIIIa. También muestran positividad para CD14, Ki-M1P, α -1-antitripsina y anti-CD4, entre otros. Ni la negatividad del F.XIIIa ni la positividad del S100 deberían excluir el diagnóstico de XGJ.^{2,5}

Janssen encontró que de 129 pacientes, 27% correspondían a XGJ en estadio inicial y 47%, a la forma clásica con células de Touton. Kraus en un estudio de 27 pacientes, demostraron una positividad de 100% en la inmunomarcación positiva para CD68.¹

Gianotti estableció dos variantes clínicas según la forma y tamaño de las lesiones y distinguió entre formas micronodular o papular (60%), la más frecuente, con pápulas o nódulo amarillo, anaranjado o rosado de 2 a 5 mm, localizada en la parte superior del cuerpo; y forma macropapular o nodular (35%), con tumores de hasta 20 mm, con telangiectasias en la superficie y con mayor frecuencia de afección mucosa, más frecuentemente en adultos. Esta última forma está relacionada con lesiones sistémicas de pulmones, huesos, riñones, pericardio, colon, ovario y testículo. En los últimos años se han descrito variantes clínicas infrecuentes, como: variedad mixta, que presenta nódulos pequeños y grandes, con pápulas que suelen coalescer y debido a esto se denomina xantogranuloma en placa; variedad gigante, aparecen nódulos de 2 a 7 cm de diámetro, frecuentes en escapula y en nariz; variedad profunda, que daña el tejido celular subcutáneo, el músculo esquelético y visceral,

con lesión solitaria; y variedad subcutánea, consiste en lesiones congénitas perinatales de 1 a 2 cm de diámetro y otras agrupadas, liquenoide, generalizada, maculopapular, reticulada y apareada.^{1,3,5}

La exploración dermatológica del XGJ aporta mucha información. El patrón dermatoscópico general muestra un patrón en 'sol poniente', fondo amarillo-anaranjado, 'nubes' de depósitos de un amarillo más pálido y vasos ramificados y lineales.^{5,7}

Dehner realizó el estudio más amplio de XGJ, en 179 pacientes, predominando el sexo masculino, siendo la lesión cutánea solitaria en cabeza o cuello la más prevalente. La forma más frecuente fue la masa solitaria subcutánea o de tejidos blandos, seguida de lesiones múltiples cutáneas, lesión única extracutánea, y finalmente la forma sistémica con presencia de lesiones cutáneas o subcutáneas más afectación de dos o más órganos, siendo los órganos afectados el hígado, pulmones, bazo, riñones, cerebro, tracto gastrointestinal, afectación ósea multifocal, páncreas y escroto e incluso el pene en los niños.^{5,6}

Un órgano especialmente afectado en los XGJ es el globo ocular. Desde 1949 se han descrito casos de localización intraocular con afectación de las diferentes partes del ojo, siendo la parte anterior (iris y cuerpos ciliares) los más frecuentemente afectados. En el trabajo de Chang se estableció una incidencia de 0,3% de los casos descritos, encontrando que 40% de los casos se trataban de formas múltiples cutáneas, unilaterales y con desarrollo de glaucoma secundario.^{5,8}

El diagnóstico es clínico e histopatológico. No hay esquema protocolizado sobre las pruebas complementarias a realizar ante un caso de XGJ, generalmente se realizan pruebas complementarias para comprobar si hay extensión extracutánea, tales como examen ocular, ecografía abdominal y RM cerebral, además de los exámenes de laboratorio de rutina, los cuales se encuentran en la mayoría de los casos, dentro de la normalidad, incluido perfil lipídico. Sólo en casos neonatales muy graves pueden hallar hepatoesplenomegalia, ictericia, fallo hepático, trombocitopenia y muerte. La investigación inicial de una posible forma sistémica en las formas múltiples cutáneas es necesaria, sobre todo, ante la existencia de sintomatología, o cuando se confirma el diagnóstico mediante biopsia cutánea. No todas las formas cutáneas, ya sean solitarias o múltiples, presentan lesiones extracutáneas; pero tampoco las formas sistémicas tienen porqué presentar lesiones a nivel cutáneo y, por lo tanto, ser descubiertas por sintomatología según órgano.⁵

El diagnóstico diferencial ha de realizarse principalmente con HCL, entidad con la que más frecuentemente es

confundida, de ahí la importancia de la IHQ, otros diagnósticos diferenciales de acuerdo a la presentación y edad de inicio, son la histiocitosis benigna cefálica, xantogranuloma papular, xantomas tuberosos, histiocitoma eruptivo generalizado, hiperplasia nodular progresiva, urticaria pigmentosa, reticulohistiocitosis congénita, dermatofibroma, molusco, linfocitoma, mastocitosis, hemangiomas y nevo de Spitz.^{1,5}

EL XGJ ha sido asociado con urticaria pigmentosa, enfermedad de Niemann-Pick, diabetes *mellitus*, leucemia mieloide, neurofibromatosis tipo I, leucemia mieloide crónica tipo juvenil linfoma folicular en un caso adulto, pilomatrixoma, nevo sebáceo de Jadassohn, enfermedad de Rosai-Dorfman, secuela de una histiocitosis de célula de Langerhans o precediendo a una leucemia linfoblástica aguda de células T.^{1,2}

El estado de salud del niño no está afectado y su desarrollo físico y psicomotor es normal por lo que el tratamiento es conservador, adoptando una actitud expectante, evitando así las secuelas estéticas de la intervención. En los casos de lesión solitaria, la resección biopsia es tanto diagnóstica como terapéutica.⁵

En las formas sistémicas el tratamiento quimioterápico no está estandarizado. En la mayor parte de los casos se utilizan los corticoides y los derivados alcoaloides de la vinca (vinblastina o vincristina), asociando o no metotrexato y/o etopósido. Básicamente se recomiendan esquemas basados en las HCL. Así mismo, los dos primeros son los más recomendados por mostrar tasas más altas de remisión completa, remisión parcial o enfermedad estable.^{4,5}

En casos sistémicos resistentes a tratamientos de primera línea, se ha utilizado como terapia compasiva y experimental el análogo purínico 2-clorodeoxiadenosina (2-CdA o cladribina), también usado en otras enfermedades, HCL de alto riesgo, diferentes clases de leucemias y esclerosis múltiple principalmente, como antiproliferativo de histiocitos y linfocitos. Su uso no está estandarizado para el XGJ ni es de primera línea, además de existir riesgos importantes como mielosupresión prolongada, aplasia de médula ósea o efectos inmunosupresivos, aunque generalmente es bien tolerada. Por el momento se restringe a un uso compasivo en formas agresivas.⁵

El pronóstico es muy favorable. Los formas cutáneas involucionan espontáneamente hasta su desaparición sin dejar cicatrices entre uno y seis años en la mayoría de los casos, y según el número y extensión de las lesiones, como

sucedió en el presente caso. Aquellos casos sistémicos con masas retroperitoneales, hepáticas, en médula ósea o en sistema nervioso central suelen tener una alta supervivencia con tratamiento quimioterápico; aunque pueden darse casos muy agresivos, con fallecimiento del paciente a pesar de un tratamiento quimioterápico adecuado.³⁻⁵

CONCLUSIONES

El xantogranuloma juvenil es una enfermedad que predomina en la edad pediátrica, de curso benigno y autorresolutivo. La etiología como la incidencia siguen siendo desconocidas, presenta compromiso cutáneo en la mayoría de los casos, y no requiere tratamiento alguno. Sin embargo, debe examinarse íntegramente a los pacientes y solicitar los exámenes complementarios correspondientes que permitan detectar un posible compromiso extra cutáneo. Es necesaria una buena relación médico-paciente, pues es necesario reconfortar y explicarles a los padres la evolución natural de la enfermedad. En el caso de que este exista un compromiso extra cutáneo, se requiere tratamiento precoz para evitar, así, las eventuales complicaciones que la enfermedad pudiese presentar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buján MM, Sosa G, Cervini AB, Laterza A, Pierini AM. Xantogranuloma juvenil: experiencia en un hospital pediátrico. *Dermatol Argent*. 2010;16(4):262-267.
2. Di Martino Ortiz B, Knöpfelmacher O, Sacco A. Lesiones tumorales múltiples en un paciente adolescente. *Our Dermatol Online*. 2012;3(4):335-340.
3. Acosta R, Rivelli V, Mendoza G, Aldama A. Xantogranuloma juvenil. A propósito de un caso. *Dermatol Pediatr Latinoam*. 2012;10(2):64-67.
4. Breu Tavares S, Reinoso Castellanos LK, Valdebrán M, Rodríguez AL, Marte S, Nina Y, et al. Reporte de 56 casos de xantogranuloma juvenil en el Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel 'Dr. Huberto Bogaert Díaz'. Julio 2008 - julio 2013. *Rev Dom Dermatol*. 2014;41(1):13-17.
5. Valerio Hernández E, López Almaraz R, Martín Vela MC, Hernández León CN, Sánchez González R. Xantogranuloma juvenil: a propósito de un caso y revisión de la literatura. *Canarias Pediatr*. 2014;38(1):22-29.
6. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: A clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:579-93.
7. Song M, Kim S-H, Jung D-S, Ko H-C, Kwon K-S, Kim M-B. Structural correlations between dermoscopic and histopathological features of juvenile xanthogranuloma. *J EADV*. 2011;25:259-263.
8. Chang MW, Frieden IJ, Good W. The risk of intraocular juvenile xanthogranuloma: survey of current practices and assessment of risk. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:445-9.
9. Strehl JD, Stachel K-D, Hartmann A, Agaimy A. Juvenile xanthogranuloma developing after treatment of Langerhans cell histiocytosis: case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(7):720-725.

Correspondencia: Dra. Katherine Anco Gallegos, lalilali1980@hotmail.com

Recibido: 1 de junio de 2015.

Aceptado: 3 de julio de 2015.

Agradecimiento Dr. Francisco Bravo Puccio por su colaboración en el estudio histopatológico.