

CASOS CLÍNICOS

Xantogranuloma juvenil múltiple y neurofibromatosis tipo I. Presentación de dos casos y revisión de la literatura

Resumen.—La asociación de xantogranulomas juvenil (XGJ) múltiple y neurofibromatosis (NF) es bien conocida, aunque el número de casos descritos es pequeño. Los pacientes con esta asociación parecen tener un mayor riesgo de padecer leucemia mieloide crónica juvenil.

Presentamos los casos de dos niños con XGJ múltiple y NF que fueron seguidos durante 2 y 9 años en los que se apreció una desaparición de los xantogranulomas mientras que aparecían nuevas manchas café con leche en el primer caso y varios neurofibromas cutáneos en el segundo. No se apreció ninguna otra anomalía asociada.

Revisamos la literatura sobre esta asociación.

Palabras clave: Xantogranuloma juvenil múltiple. Leucemia mieloide crónica juvenil.

JESÚS VEGA*
ANTONIO TORRELO*
IMELDA G. MEDIERO**
ANTONIO ZAMBRANO*
* Servicio de Dermatología.
** Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital del Niño Jesús. Madrid.

Correspondencia:

ANTONIO TORRELO. Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Aceptado el 25 de enero de 2001.

INTRODUCCIÓN

El xantogranuloma juvenil (XGJ) es una forma de histiocitosis de células no de Langerhans que aparece predominantemente en la edad pediátrica como una lesión papulonodular de pequeño tamaño, bordes nítidos y coloración amarillo-anaranjada (1-3). Su localización más frecuente es la cabeza, aunque puede aparecer en cualquier otra región. El XGJ suele aparecer como una única lesión, si bien pueden existir múltiples lesiones en un 20 a un 30% de los casos. Por lo general el XGJ se encuentra en la piel, pero se ha descrito también en las mucosas, el ojo y órganos internos como el pulmón o el cerebro. Estas formas extra-cutáneas suelen asociarse a XGJ múltiple.

El XGJ se ha descrito asociado de forma anecdótica a otros procesos como urticaria pigmentosa, diabetes mellitus, infección por citomegalovirus o trombocitemia esencial (1, 2). Sin embargo, parece existir una fuerte asociación entre XGJ, neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) y leucemia mieloide crónica juvenil (4). Presentamos dos nuevos casos de asociación entre XGJ y NF-1.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Un varón sin antecedentes familiares de interés presentaba desde el nacimiento múltiples manchas café con leche distribuidas fundamentalmente en tronco y extremidades inferiores, de tamaños que oscilaban entre 1 y 3 cm de eje mayor. El paciente fue remitido a nuestra consulta por primera vez a los 9 meses de edad por presentar una erupción de múltiples lesiones que se iniciaron en cuero cabelludo y cara, pero que progresivamente se fueron extendiendo hacia extremidades superiores. A la exploración se observaron numerosas pápulas bien circunscritas de 1 a 3 mm de diámetro y coloración pardo anaranjado (Figs. 1 y 2). La exploración general, neurológica y oftalmológica fueron normales.

Se practicó analítica general, incluyendo hemograma y bioquímica sérica con lipidograma y niveles de triglicéridos y colesterol que resultaron dentro de los límites normales. La radiografía de cráneo y tórax, EEG y



FIG. 1.—Caso 1. Múltiples xantogranulomas en la cara.

TAC craneal no mostraron alteraciones. Se practicó una biopsia de una de las pápulas, que mostró una proliferación histiocitaria de tipo granulomatoso, con histiocitos monomorfos, alguno de ellos con citoplasma espumoso y células gigantes de tipo Touton.



FIG. 2.—Caso 1. Manchas «café con leche» en el tronco de diversos tamaños junto con varios xantogranulomas en el antebrazo.



FIG. 3.—Caso 2. Numerosos xantogranulomas en la cara y cuello junto con varias manchas «café con leche».

Un año después se observó una clara involución de las lesiones de XGJ, que desaparecieron completamente en el transcurso del siguiente año. Al mismo tiempo en la exploración cutánea se encontraron pequeñas máculas de color marrón claro en ambas axilas e ingles.

Caso 2

Una niña de 19 meses de edad fue remitida a nuestra consulta para valorar la aparición de múltiples lesiones que habían aparecido inicialmente en cara y cuero cabelludo, generalizándose posteriormente. La paciente no presentaba antecedentes personales ni familiares de interés ni aquejaba ninguna sintomatología. A la exploración se observaron numerosas pápulas redondeadas, del tamaño de una lenteja, un poco sobreelevadas y de color anaranjado, más frecuentes en cara y cuero cabelludo pero también presentes en tronco y extremidades (Fig. 3). También encontramos varias manchas café con leche de diámetro mayor menor de 1 cm, predominantemente en hemiabdomen izquierdo (Fig. 4). La exploración general y neurológica fueron normales. Un examen oftalmológico reveló la existencia de una lesión anaranjada en la esclera del ojo izquierdo.

Se practicó analítica general, incluyendo hemograma y bioquímica sérica con lipidograma y niveles de triglicéridos y colesterol, que resultaron dentro de los límites normales. La radiografía de cráneo y tórax y EEG no mostraron alteraciones. En la TAC y RNM craneal se evidenció una cierta asimetría craneal y cerebral, sin otras anomalías. Se realizó una biopsia cutánea de una de las pápulas, que mostró un infiltrado



FIG. 4.—Caso 2. Mancha «café con leche» de gran tamaño con otras de menor extensión junto con numerosos xantogranulomas en el tronco.

granulomatoso con células espumosas, células gigantes de tipo Touton, células plasmáticas y linfocitos.

Ocho años después de la visita inicial las manchas café con leche habían aumentado en número y en tamaño, superando los 1,5 cm de diámetro mayor. También se apreció una tumoración en nalga derecha que fue biopsiada con el resultado de neurofibroma plexiforme y se procedió a su extirpación posterior. En los años siguientes aparecieron neurofibromas en tronco y extremidades. Los xantogranulomas juveniles desaparecieron progresivamente, dejando unas pequeñas pápulas anetodérmicas.

DISCUSIÓN

La asociación entre NF-1 y XGJ fue descrita por primera vez en 1960 (5), aunque la coexistencia entre manchas café con leche y XGJ era previamente conocida (6). Posteriormente se observó que existía una mayor predisposición a padecer LMC juvenil en los pacientes con NF-1 y XGJ (7). La LMC juvenil es un tipo poco frecuente de leucemia en niños, cuya incidencia no supera el 1 ó 2% de las leucemias infanti-

les y que se caracteriza por comienzo en la primera infancia, ausencia de cromosoma Filadelfia y mal pronóstico. A nuestro saber se han publicado en la literatura inglesa y francesa 19 casos de la asociación XGJ + NF-1, 12 casos de XGJ + LMC juvenil y 30 casos de la asociación XGJ + NF-1 + LMC juvenil (4, 8). Además se publicó un caso aislado de asociación XGJ + LMC juvenil + NF-2 (9). En la literatura española hemos recogido cinco casos con XGJ + NF1 (1, 10-12) y tres casos de XGJ asociada a numerosas manchas café con leche, sin criterios de NF-1 (11-13). Se ha señalado que la tríada XGJ + NF-1 + LMC juvenil representa una verdadera asociación desde el punto de vista estadístico, superando la casualidad (4). No obstante, es posible que se publiquen más casos de la tríada que los que asocian solamente dos de las enfermedades. Por otra parte, esta triple asociación es mucho más frecuente en la infancia y en los niños varones. Parece ser, además, que la aparición de los XGJ es más temprana en niños con neurofibromatosis que en niños sin esa patología asociada y que la mayoría de las lesiones xantomatosas cutáneas preceden o coinciden con la aparición de la leucemia (4).

La posible patogenia de la asociación entre los tres procesos es desconocida. Una enfermedad monogénica como la NF-1 puede tener influencia epigenética sobre procesos sin aparente condicionamiento genético como el XGJ y, por otra parte, los pacientes con NF-1 tienen una mayor potencialidad para desarrollar tumores (14, 15). No obstante, estas ideas son meramente especulativas. Sea como fuere debe recordarse que los pacientes con la asociación XGJ + NF-1 presentan un riesgo elevado de padecer una LMC juvenil.

Abstract.—The association between multiple juvenile xanthogranuloma (JXG) and neurofibromatosis (NF) is well recognized, though the number of cases described is low. Patients with this association may be at risk of suffering juvenile chronic myelogenous leukemia.

We report the cases of two children with JXG and NF that were followed up for 2 and 9 years. During those years, all JXGs disappeared in both patients. Whereas new «café-au-lait» spots appeared in the first case and several cutaneous neurofibromas in the second one. No other associated conditions was found.

We review the literature on this association.

Vega J, Torreló A, Mediero IG, Zambrano A. Multiple juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis I. Report of 2 cases in review of the literature. Actas Dermosifiliogr 2001;92:211-214.

Key words: Multiple juvenile xanthogranuloma. Neurofibromatosis. Juvenile chronic myelogenous leukemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Serna M, Febrer I, Aliaga A. Histiocitosis de células no de Langerhans. Estudio clínico, histológico e inmunohistoquímico de 47 casos. *Actas Dermosifiliogr* 1997; 88:519-35.
2. Cohen BA, Hood A. Xanthogranuloma: report on clinical and histologic findings in 64 patients. *Pediatric Dermatology* 1989;6:262-6.
3. Hernández-Martín A, Baselga E, Drolet B, Esterly N. Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36: 355-6.
4. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis and juvenile chronic myelogenous leukemia. *Arch Dermatol* 1995;131:904-8.
5. Marten RH, Sarkany L. Naevoxanthoendothelioma with pigmentary abnormalities. *Br J Dermatol* 1960;72:308.
6. Nomland R. Naevoxanthoendothelioma: a benign xanthomatous disease of infants and children. *J Invest Dermatol* 1954;22:207-15.
7. Morier P, Mérot Y, Paccaud D, Beck D, Frenk E. Juvenile chronic granulocytic leukemia, juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22: 962-5.
8. Tan HH, Tan YK. Juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis 1. *Dermatology* 1998;197:43-4.
9. Iyengar V, Golomb CA, Schachner L. Neurilemmomatosis, NF2, and juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:831-4.
10. Piñol J, Ferrando J, Fernández Morillo N. Xanthogranuloma juvenil asociado a enfermedad de Von Recklinghausen. *Actas Dermosifiliogr* 1973;64:213-8.
11. Daudén E, Gallego M, Oñate MJ, Guerra A, Iglesias L. Xanthogranuloma juvenil y neurofibromatosis de Von Recklinghausen. Estudio de tres casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 1988;79:894-900.
12. Díaz-Pérez JL, Goday J, Gardeazábal J, Zubizarreta J, Burgos J. Forma micronodular de xanthogranuloma juvenil. Estudio de tres casos. *Actas Dermosifiliogr* 1988;79:741-5.
13. Piñol J, Castells A, Grimalt E. Nevoxantoendotelioma con afectación ocular y síntomas de enfermedad de Recklinghausen. *Actas Dermosifiliogr* 1967;58:285-92.
14. Riccardi VM. Skin, blood, nerve cells, and heritability. New lessons from neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol* 1995;131:944.
15. Gutmann, D.H. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis 1 and juvenile chronic myeloid leukemia. *Arch Dermatol* 1996;132:1390.