

# Xantogranuloma necrobiótico sin paraproteinemia

Laura Mahiques, Teresa Martínez-Menchón, José Pardo, Gerard Pitarch, Antonio Martínez-Aparicio y José Miguel Fortea

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Valencia. España.

**Resumen.**—El xantogranuloma necrobiótico es una rara enfermedad granulomatosa que afecta a la piel y a otros tejidos, con frecuencia asociada a disproteinemia. Se presenta el caso de una paciente con sintomatología e histología de xantogranuloma necrobiótico que carecía de alteraciones en el proteinograma y de la típica afectación periocular. La paciente había sido diagnosticada recientemente de leucemia linfática crónica. El caso de nuestra paciente difiere de la mayoría de los descritos en la literatura especializada por asociarse a otro tipo de discrasia sanguínea y no tener afectación periocular.

**Palabras clave:** xantogranuloma necrobiótico, leucemia, paraproteinemia.

## NECROBIOTIC XANTHOGRANULOMA WITHOUT PARAPROTEINEMIA

**Abstract.**—Necrobiotic xanthogranuloma (NXG) is a rare granulomatous disease that affects the skin and other tissues, frequently associated with dysproteinemia. We present the case of a female patient with a clinical and histological presentation of necrobiotic xanthogranuloma with no alteration of the proteinogram and none of the typical periocular involvement. The patient had recently been diagnosed with chronic lymphatic leukemia. Our patient's case differs from most of those described in literature because it is associated with another type of blood dyscrasia and has no periocular involvement.

**Key words:** necrobiotic xanthogranuloma, leukemia, paraproteinemia.

## INTRODUCCIÓN

El xantogranuloma necrobiótico es una rara enfermedad crónica granulomatosa descrita inicialmente en 1980 por Kossard y Winkelmann que afecta a la piel y se caracteriza por la presencia de xantogranulomatosis y necrobiosis en el examen histológico<sup>1,2</sup>. Generalmente se asocia a gammapatía monoclonal de tipo inmunoglobulina G (IgG), aunque también puede aparecer sin ella o precederla. Es frecuente la afectación periocular y, en algunos casos, se ha demostrado afectación sistémica<sup>1,3</sup>.

Se presenta el caso de una paciente con xantogranuloma necrobiótico asociado a leucemia linfática crónica sin gammapatía monoclonal y sin afectación periocular.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 64 años de edad consultó en el servicio de dermatología en marzo de 2004 por unas lesiones asintomáticas, de 3 años de evolución, localizadas en extremidades superiores e inferiores. Refería que las lesiones comenzaron a aparecer en los brazos, so-

bre unas cicatrices presentes desde la infancia producidas por distintas vacunaciones. Las lesiones habían sido biopsiadas en distintas ocasiones en otros centros, con el diagnóstico anatomopatológico de granuloma a cuerpo extraño, necrobiosis lipóidica y sarcoidosis. Algunas de las lesiones que le habían sido extirpadas recidivaron en la misma localización. Como antecedentes patológicos destacaban una leucemia linfocítica crónica en estadio A diagnosticada en noviembre de 2003 y episodios de fibrilación auricular paroxística desde el año 1998. La exploración física mostraba lesiones en placa, localizadas en brazos y en muslos, principalmente, con alguna lesión aislada en la pantorrilla izquierda (fig. 1). Las placas tenían una consistencia fibroelástica y presentaban una coloración eritematosa amarillenta con telangiectasias en superficie (fig. 2).

Se realizó una biopsia de una de las lesiones y el estudio histopatológico mostró, bajo una epidermis ligeramente adelgazada, un infiltrado granulomatoso que ocupaba la dermis y el tejido subcutáneo. Se apreciaban, entre los focos granulomatosos, zonas de necrosis hialina y espacios claros aciculares que sugerían la presencia de cristales de colesterol (fig. 3). Los granulomas estaban formados por histiocitos, células espumosas y células gigantes multinucleadas tipo Langhans y tipo cuerpo extraño (fig. 4). Se realizaron tinciones para lisozima y CD-68 que fueron positivas en las células histiocíticas. Todos los cultivos realizados para micobacterias y hongos fueron negativos.

Dentro de los estudios complementarios realizados destacaba una leucocitosis de  $10,5 \times 10^9$  células/l con

### Correspondencia:

Laura Mahiques. Servicio de Dermatología.  
Hospital General Universitario de Valencia. España.  
laura\_mahiques@aevd.es

Recibido el 6 de abril de 2004.

Aceptado el 6 de julio de 2004.



Fig. 1.—Placas eritematosas amarillentas localizadas en las piernas.

el 74 % de linfocitos y un inmunofenotipo B y una enzima convertora de la angiotensina (ECA) de 93 (normal hasta 55 U/l). Las crioglobulinas fueron negativas y el complemento se encontró en niveles dentro de la normalidad. En la tomografía computarizada (TC) toracoabdominal se detectó un aumento homogéneo del tamaño del bazo y de los ganglios periportales y axilares. No se detectaron adenopatías mediastínicas ni alteraciones en el parénquima pulmonar. La prueba de Mantoux fue negativa. No se hallaron alteraciones en el proteinograma y las pruebas funcionales respiratorias fueron normales.

Con el diagnóstico clinicopatológico de xantogranuloma necrobiótico, la paciente fue remitida al servicio de cardiología para la realización de una ecocardiografía que mostró un aumento de intensidad ecogénica miocárdica en el septo inferior. El servicio de hematología desestimó el tratamiento de la paciente por encontrarse en un estadio temprano de la leucemia linfática crónica. La paciente rehusó el tratamiento con interferón alfa-2b (IFN- $\alpha_{2b}$ ) y corticoides para una enfermedad dermatológica.

## DISCUSIÓN

La afectación cutánea por el xantogranuloma necrobiótico se ha visto en todos los casos, presentándose como pápulas, nódulos o placas de un color que puede variar entre el violáceo y el rojo-anaranjado. Es



Fig. 2.—Detalle de una de las placas: se aprecia la superficie brillante de color amarillento y la presencia de telangiectasias.

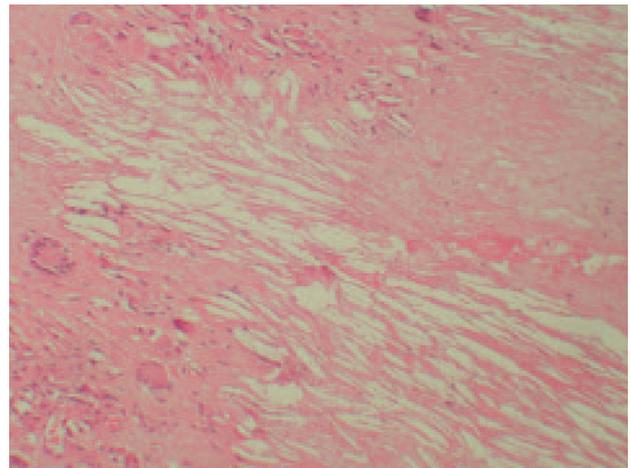


Fig. 3.—Infiltrado localizado en dermis en el que se aprecia necrobiosis y la presencia de unos espacios claros (espacios claros aciculares de colesterol). (Hematoxilina-eosina,  $\times 100$ .)

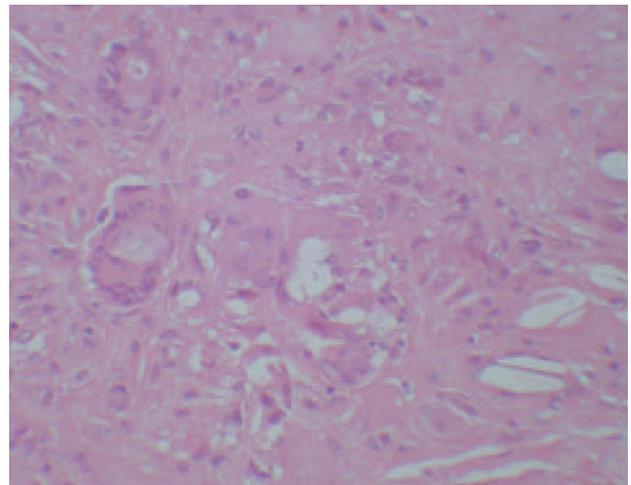


Fig. 4.—Detalle de una célula multinucleada gigante y de los espacios claros de colesterol. (Hematoxilina-eosina,  $\times 200$ .)

frecuente encontrar zonas amarillentas, especialmente en lesiones perioculares, telangiectasias y, en las lesiones de mayor tamaño, atrofia o ulceración central. Las lesiones se parecen a las de la necrobiosis lipoídica pero, a diferencia de éstas, se desarrollan preferentemente en las zonas cicatrizales y la zona periorcular y, aunque también suelen afectar al tronco y a las extremidades, respetan la zona pretibial. Hasta el 50 % de los casos puede presentar afectación ocular en forma de masas, ectropión, queratitis, epiescleritis, lesiones palpebrales y conjuntivales y uveítis anterior. En la mayoría de los casos se asocia a paraproteinemia, pero también se han observado casos asociados a crioglobulinemia, hipocomplementemia, discrasias de células plasmáticas, leucopenia y, con menos frecuencia, a otros procesos linfoproliferativos. Estas patologías pueden preceder, coincidir o suceder en años a la aparición de las lesiones cutáneas<sup>1-3</sup>.

Las alteraciones histopatológicas cutáneas se localizan principalmente en la dermis reticular e hipodermis, respetando la epidermis y la dermis papilar. Se presentan amplias zonas de necrosis hialina asociada a granulomas «en empalizada», compuestos por células espumosas, histiocitos, folículos linfoides y células gigantes que pueden ser aberrantes, a cuerpo extraño o tipo Touton. En las zonas de necrobiosis se pueden apreciar, hasta en un tercio de los casos, espacios claros aciculares que se corresponden con depósitos de colesterol<sup>1-3</sup>. Se ha encontrado infiltración histológica de otros órganos por los xantogranulomas<sup>1,2,4,5</sup>, lo que demuestra que el xantogranuloma necrobiótico es una enfermedad sistémica con afectación cutánea. Las lesiones cutáneas han sido bien caracterizadas en la literatura médica, pero hay poco descrito sobre la afectación sistémica<sup>4</sup>. Se han encontrado lesiones en laringe, pulmón, corazón, sistema reticuloendotelial y ojos. En el caso de la afectación cardíaca se han visto afectados el pericardio y miocardio. Los diagnósticos definitivos se realizaron *post mortem* y no hubo previamente ninguna prueba de imagen, por lo que algunos autores recomiendan realizar ecocardiografía y pruebas de imagen cardíacas dinámicas a los pacientes con xantogranuloma necrobiótico<sup>3,4</sup>.

El tratamiento no está bien establecido dada la baja frecuencia de la enfermedad. Se han realizado distintos ensayos terapéuticos con clorambucilo y melfalán con resultados variables<sup>6</sup>. En 1995, Venencie et al<sup>7</sup> co-

municaron un caso que mostró mejoría clínicamente y disminuyó su IgG monoclonal con el uso de IFN- $\alpha_{2b}$  subcutáneo en combinación con corticoides orales. En el año 2001, Chave et al<sup>6</sup> comunicaron un caso de xantogranuloma necrobiótico recalcitrante que respondió a altas dosis de dexametasona oral en pulsos seguida de tratamiento de mantenimiento con dexametasona oral administrada diariamente<sup>6</sup>.

El caso de nuestra paciente difiere de la presentación clásica descrita en la literatura especializada al carecer de afectación periorcular y de paraproteinemia<sup>3</sup>. Aunque las lesiones de nuestra paciente se manifestaron 3 años antes del diagnóstico de leucemia linfática crónica, pensamos que su aparición está relacionada con este proceso linfoproliferativo. Las pruebas de imagen realizadas a nuestra paciente demostraron una esplenomegalia homogénea y una alteración de la refringencia en el miocardio, lo cual podría estar relacionado con la infiltración de estos órganos por xantogranuloma necrobiótico pero, dado que estas alteraciones no están descritas en la literatura médica<sup>4</sup> y que nuestra paciente no quiso continuar los estudios, la relación no puede asegurarse.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mehregan DA, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. Arch Dermatol 1992;128:94-100.
2. Kossard S, Chow E, Wilkinson B, Killingsworth M. Lipid and giant cell poor necrobiotic xanthogranuloma. J Cutan Pathol 2000;27:374-8.
3. Muscardin LM, Mastroianni A, Chistolini A, Pulsoni A. Necrobiotic xanthogranuloma without periorbital lesions and without paraproteinemia. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:233-5.
4. Umbert I, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with cardiac involvement. Br J Dermatol 1995;133:438-43.
5. Bara C, Barbarot S, Hamidou M, et al. Systemic necrobiotic xanthogranuloma with initial pericardial and pulmonary involvement. Ann Dermatol Venereol 2003;130:341-4.
6. Chave TA, Chowdhury MMU, Holt PJA. Recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma responding to pulsed high-dose oral dexamethasone plus maintenance therapy with oral prednisolone. Br J Dermatol 2001;144:158-61.
7. Venencie PY, Le Bras P, Toan ND, Tchernia G, Delfraissy JF. Recombinant interferon alfa-2b treatment of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. J Am Acad Dermatol 1995;32:666-7.