

CASOS CLÍNICOS

Xantoma plano difuso asociado a gammapatía monoclonal, crioglobulinemia e hipocomplementemia

Resumen.—El xantoma plano difuso es una forma de presentación poco frecuente de xantomatosis en general normolipémica. Frecuentemente se ha visto su asociación con trastornos hematológicos.

Describimos el caso de un varón de 62 años que presentaba lesiones cutáneas de xantoma plano difuso asociado a gammapatía monoclonal de significado incierto que había sido diagnosticado años antes. Posteriormente se detecta una crioglobulinemia tipo 1, hipocomplementaria y hepatopatía no obstructiva con anticuerpos anti-LKM positivos. Destacamos la necesidad del seguimiento estrecho de estos pacientes, ya que otros procesos se pueden ir sumando a la patología inicial a lo largo del tiempo.

Palabras clave: Xantoma plano difuso. Gammapatía monoclonal. Crioglobulinemia. Hipocomplementaria. Anticuerpos anti-LKM.

P. GÓMEZ CENTENO*
A. GARCÍA COSTA**
J. A. RODRÍGUEZ LÓPEZ***
J. ÁLVAREZ LÓPEZ****
F. CABO GÓMEZ****
G. PEÓN CURRÁS****
A. FONSECA MORETÓN****
C. VEIGA CODESIDO****
J. M. GÓMEZ DOMÍNGUEZ****
* Servicio de Dermatología. ** Servicio de Hematología. *** Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Comarcal de Valdeorras. **** Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Orense. Orense.

Correspondencia:

P. GÓMEZ CENTENO. Servicio de Dermatología. Hospital Comarcal Barco de Valdeorras. Conde de Fenosa, s/n. 32300 El Barco de Valdeorras (Orense). Correo electrónico: jangel5@wanadoo.es

Aceptado el 6 de noviembre de 2000.

INTRODUCCIÓN

El xantoma plano difuso normolipémico fue descrito por Altman y Winkelman en 1962 (1). Desde entonces se han publicado múltiples asociaciones con distintos procesos, siendo sin lugar a dudas los trastornos hematológicos el grupo más numeroso, y entre ellos la gammapatía monoclonal y el mieloma. El xantoma plano difuso es una forma rara de xantomatosis generalmente normolipémica cuya clínica se caracteriza por placas amarillo-anaranjadas que pueden afectar cualquier parte de la superficie corporal con predilección por párpados, cara, cuello y parte alta de tronco. No tiene preferencia por ningún sexo y es más frecuente en edades medias de la vida (2-4).

Presentamos el caso de un paciente con gammapatía monoclonal que años después desarrolló lesiones cutáneas de xantoma plano junto a crioglobulinemia, hipocomplementemia y hepatopatía no obstructiva con anticuerpos anti-LKM positivos.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 62 años con antecedentes personales de amigdalectomía, colecistectomía y bursi-

tis traumática de cadera izquierda. En el año 1992 se detectó en sangre un pico monoclonal IgG-Kappa sin infiltración plasmocitaria en médula ósea ni otros datos de mieloma. En 1994 le aparecieron lesiones cutáneas que crecieron muy lentamente. Se trataba de placas amarilloanaranjadas a nivel de cuello, tercio superior de brazo izquierdo, hombro, espalda, ambas regiones inguinales y a nivel de una cicatriz previa de colecistectomía (Fig. 1). No presentaba xantelasmas. En el año 1998 se observó ligero aumento de transaminasas y biopsia hepática no concluyente. El último ingreso tuvo lugar hace escasos meses por meningitis linfocitaria subaguda. Actualmente el paciente presenta artralgias migratorias que mejoran con antiinflamatorios no esteroideos y cefaleas ocasionales.

Se realizó biopsia de lesiones cutáneas observándose a nivel de la dermis acúmulo de células espumosas sin células gigantes tipo Touton y con algunos linfocitos perianexiales (Fig. 2).

Entre las pruebas complementarias destacaban: VSG, 27, y en bioquímica: AST, 30; ALT, 43; GGT, 50; FA, LDH, bilirrubina y resto de parámetros sin alteraciones. Calcio y fósforo normal. Colesterol, HDL, LDL, triglicéridos y lipidograma dentro de la normalidad. Proteinograma con inmunoelectroforesis detecta pico



FIG.1.—Placas amarilloanaranjadas a nivel inguinal y sobre cicatriz de colecistectomía.

de IgG: 2.526 (700-1.600). Resto de inmunoglobulinas en límites normales. Inmunolectroforesis en orina pone de manifiesto banda monoclonal IgG-Kappa y otra banda monoclonal de cadenas kappa en muy baja cuantía (proteinuria de Bence-Jones). Crioglobulinas positivas que tras análisis bioquímico se corresponde con IgG-K monoclonal (crioglobulinemia tipo 1). Los niveles de complemento demostraron unas cifras de C4 <0,06; CH50, 18; inhibidor de C1 esterasa, 17; C2 <0,4, valores todos ellos inferiores a la normalidad. C3, C5 Y C9 sin alteraciones. ANA, anticuerpos antimitocondriales, antimúsculo liso y anticardiolipina negativos.

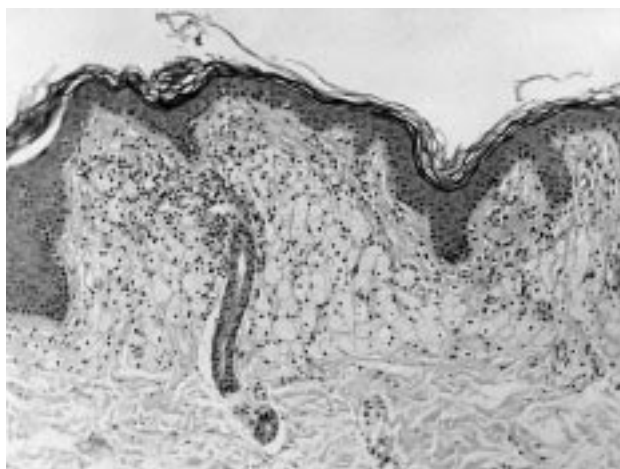


FIG.2.—Infiltrado en dermis de células espumosas con linfocitos perianexiales.

Anticuerpos anti-LKM positivos tipo LKM-2 a título 1/ 2.560. Hormonas tiroideas, hepatitis B y C, VIH negativos. Médula ósea hipocelular con porcentajes conservados y negativa para infiltración linfoplasmocitaria (células plasmáticas 2%). Serie ósea sin imágenes líticas ni osteocondensantes. El paciente no recibe por esta patología ningún tipo de tratamiento.

DISCUSIÓN

El xantoma plano difuso normolipémico es una entidad poco frecuente que afecta a individuos de ambos sexos en la segunda mitad de la vida (50-60 años) y que clínicamente se ha visto asociada con frecuencia a procesos hematológicos, sobre todo mieloma y gammapatía monoclonal (2, 3, 5).

Se presenta clínicamente como máculas o placas amarilloanaranjadas que crecen lentamente, distribuidas por párpados, cuello y parte superior de tronco, aunque pueden extenderse a cualquier zona de la superficie corporal (2, 5), siendo frecuente su localización sobre cicatrices previas (6-8) como en nuestro caso. Marcoval y cols. apuntan en un estudio de ocho pacientes la posible relación entre una mayor extensión de las lesiones cutáneas y el desarrollo de enfermedad sistémica asociada (3). La afectación de mucosas, ocular y extracutánea, como en válvula aórtica, músculos y tendones, aunque rara, también ha sido descrita (6, 9-11).

Histológicamente se caracteriza por un infiltrado en dermis de células espumosas, siendo rara la presencia de infiltrado linfocitario y células gigantes tipo Touton (3, 4, 10, 12-14). Menos frecuente es observar áreas de necrobiosis focal y progresión a xantogranuloma necrobiótico, sugiriendo algunos autores que el xantoma plano difuso normolipémico y el xantogranuloma necrobiótico (entidad con la que hay que hacer diagnóstico diferencial) pudieran representar parte del espectro de reacciones dérmicas xantomatosas asociada a paraproteinemia (4, 15).

Los xantomas son tumores reactivos causados por la fagocitosis de las lipoproteínas por los macrófagos. Suelen aparecer por alteración en los lípidos, pero en ocasiones éstas no se observan, denominándose xantomatosis normolipémica y siendo el xantoma plano un claro exponente de dicha asociación. Se aprecia un aumento de la capacidad macrofágica del histiocito por las grasas y por tanto en algunos artículos se incluyen dentro de las histiocitosis de clase II o histiocitosis sin células de Langerhans (1, 10, 11, 16, 17).

Desde que Altman y Winkelmann (1) describieran los primeros casos muchas han sido las afecciones asociadas a xantoma plano. Podríamos dividir las en cinco grupos (5, 8, 18):

— Xantoma plano difuso asociado a trastornos hematológicos. Sin lugar a dudas éste ha sido el

grupo más frecuente, destacando la gammapatía monoclonal de significado incierto y el mieloma de tipo IgG (2-7, 9, 11, 12, 19-23). Más raramente se han visto también asociados otros procesos como linfoma, leucemia mielomonocítica aguda y crónica, leucemia linfocítica crónica, proteinuria de Bence-Jones idiopática y crioglobulinemia (3, 7, 13, 18, 19, 24-26).

- Xantoma plano difuso en relación con enfermedades cuya asociación parece meramente casual; entre ellas, el síndrome de Ehlers-Danlos, artritis reumatoide, diabetes, fibrosis pulmonar, vasculitis leucocitoclástica, amiloidosis, keratoderma palmo plantar, lupus eritematoso (2, 4, 5, 11, 14, 19, 22).
- Xantoma plano difuso que aparece tras daño de la piel como eritrodermia o dermatitis atópica (14).
- Xantoma plano difuso en relación con aumento de lípidos en suero o secundario a cirrosis biliar o hepatopatía obstructiva.
- Xantoma plano difuso esencial si no se encuentra patología asociada.

En general, el xantoma plano precede a la enfermedad incluso en años y muy raramente se produce a la vez o posteriormente a la misma, como ocurría en nuestro caso (12-14, 19). Cuando esto sucede algunos autores han visto una peor evolución de la enfermedad, considerándolo como un dato de mal pronóstico; nuestro caso no corrobora esta hipótesis, ya que tras varios años de seguimiento no ha empeorado en su evolución.

En cuanto a la patogenia, éste sigue a ser un tema muy controvertido para intentar aclarar todos los supuestos. Se propone la teoría de una proliferación de las células del sistema reticuloendotelial con xantomatización secundaria. Estos lípidos actúan como adyuvantes antigénicos, conduciendo con posterioridad al desarrollo de un clon tumoral anormal (2, 5).

Otros han detectado complejos inmunes entre la paraproteína que actúa como anticuerpo y los lípidos que actúan como antígeno; pasan a dermis y son fagocitados por histiocitos originando células espumosas que dan lugar a xantomas (8, 19, 21, 23, 24, 26). Estos inmunocomplejos podrían actuar como activadores de la vía clásica del complemento y por tanto no es raro encontrar disminución en los niveles del mismo como ocurre en nuestro paciente, y vasculitis (9, 11, 12, 19). Se ha visto que estos complejos inmunes precipitan en ocasiones como crioglobulinas (7, 9, 23, 26) o tienen actividad antiheparina (7).

Presentamos un paciente que por orden cronológico padece una gammapatía monoclonal IgG-Kappa de significado incierto, xantomas planos difusos, crioglobulinemia tipo I, hipocomplementemia asociada a

los tres diagnósticos previos y una hepatopatía no obstructiva con anticuerpos anti-LKM muy positivos. Estos anticuerpos sugieren que se trate de una hepatopatía autoinmune y son un dato más para pensar que los xantomas planos podrían formar parte de una alteración donde los complejos inmunes juegan un papel importante. Sharpe y cols. (17) publicaron en 1995 un paciente con xantomatosis plana difusa asociada a gammapatía monoclonal y donde el único hallazgo de laboratorio era la detección de anticuerpos antimúsculo liso a título muy alto con función y biopsia hepática normales.

Nuestro paciente refiere en la actualidad artralgias erráticas y cefaleas. Dado que no cumple criterios de mieloma y durante los últimos años los niveles de IgG se han mantenido relativamente estables, no creemos apropiado iniciar tratamiento citostático o inmunosupresor y nos hemos planteado la realización de plasmáfesis con inmunoadsorción selectiva de inmunoglobulinas, tratamiento empleado en otros trastornos inmunes.

Por tanto, como la mayoría de autores, proponemos un seguimiento muy estrecho de estos pacientes para descartar patologías asociadas sobre todo hematológicas y autoinmunes que puedan surgir en el devenir de los años o en la evolución de procesos previos.

Abstract.—Diffuse normolipemic plane xanthoma is an infrequent form of presentation of normolipemic xanthomatosis. It has been frequently described in association with haematologic anomalies.

Herein we describe the case of a 62-year-old male who shows cutaneous features of diffuse plane xanthoma in association with monoclonal gammopathy of uncertain significance, which had been diagnosed several years ago. Afterwards, type I cryoglobulinemia, hypocomplementemia and liver disease with anti-LKM antibodies were detected.

We point out how necessary the monitoring of this patients is in order to diagnose other associated diseases, which can develop in time.

Gómez Centeno P, García Costa A, Rodríguez López JA, Álvarez López J, Cabo Gómez F, Peón Currás G, Fonseca Moretón A, Veiga Codesido C, Gómez Domínguez JM. Diffuse plane xanthoma associated with monoclonal gammopathy, cryoglobulinemia and hypocomplementemia. Actas Dermosifiliogr 2001;92:97-100.

Key words: Diffuse plane xanthoma. Monoclonal gammopathy. Cryoglobulinemia. Hypocomplementemia. Anti-LKM antibodies.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altman J, Winkelmann RK. Diffuse normolipemic plane xanthoma: generalized xanthelasma. *Arch Dermatol* 1962; 85:633-40.

2. Trasobares L, Vera A, Del Valle M, y cols. Xantomas planos difusos normolipémicos asociados a gammapatía monoclonal IgG L. Revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 1989; 80: 818-24.
3. Marcoval J, Moreno A, Bordas X, Gallardo F, Peyrí J. Diffuse plane xanthoma: Clinicopathologic study of 8 cases. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:439-42.
4. Buezo GF, Porras JI, Fraga J, Sánchez E, Aragües M, Daudén E. Coexistence of diffuse plane normolipemic xanthoma and amyloidosis in a patient with monoclonal gammopathy. *Br J Dermatol* 1996;135:460-2.
5. Lynch PJ, Winkelmann RK. Generalized plane xanthoma and systemic disease. *Arch Dermatol* 1966;93:639-46.
6. Possick P. Plasma cell dyscrasia (monoclonal gammopathy) associated with diffuse normolipemic plane xanthomatosis; basal-cell epitheliomatosis. *Arch Dermatol* 1969;100: 252-4.
7. Wilson DA, Flowers CM, Hershgold E.J, Eaton RP. Multiple myeloma, cryoglobulinemia and xanthomatosis. Distinct clinical and biochemical in two patients. *Am J Med* 1975;59:721-9.
8. Sánchez P, Llamas R, Zarco C, Guerra A, Merino MV, Iglesias L. Xantoma plano generalizado asociado a paraproteinemia IgG L: a propósito de un caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 1989;80:1-5.
9. Russell Jones R, Baughan ASJ, Cream JJ, Levantine A, Whicher JT. Complement abnormalities in diffuse plane xanthomatosis with paraproteinaemia. *Br J Dermatol* 1979;101:711-6.
10. Winkelmann RK, Mcevoy MT. Diffuse-plane normolipemic xanthoma with aortic-valve xanthoma. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:38-40.
11. Hidalgo C, Borbujo J, Diez JJ, Casado M. Xantoma plano difuso nomolipémico con paraproteinemia, hipocomplementemia y afección articular. *Med Clín Barc* 1993;100: 638-9.
12. Escallier F, Dalac S, Sallin J, Lambert D, Bielefeld P, Besancenot JF. Vascularite hipocomplementemique paraproteinemie et xanthomes plans. *Ann Dermatol Venereol* 1988;115:713-6.
13. Feiwell M. Xanthomatosis in cryoglobulinaemia and other paraproteinaemias with report of a case. *Br J Dermatol* 1968; 80:719-29.
14. Walker A, Sneddon IB. Skin xanthoma following erythrodermia. *Br J Dermatol* 1968;80:580-7.
15. Williford PM, White WL, Jorizzo JL, Greer K. The spectrum of normolipemic plane xanthoma. *Am J Dermatopathol* 1993;15:572-5.
16. Ringel E, Moschella S. Primary histiocytic dermatoses. Review. *Arch Dermatol* 1985;121:1531-41.
17. Sharpe PC, Dawson JF, O'Kane MJ, Walsh MY, McMillan SA, Nicholls DP. Diffuse plane xanthomatosis associated with a monoclonal band displaying anti-smooth muscle antibody activity. *Br J Dermatol* 1995;133:961-6.
18. Ginarte M, Peteiro C, Toribio J. Generalized plane xanthoma and idiopathic Bence-Jones proteinuria. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:192-4.
19. Lepeyre P, Chanu B, Seligmann M, Morel P. Xanthome plan normolipémique-mylome IgG Kappa. Lupus erythemateux. *Ann Dermatol Venereol* 1985; 112:737-8.
20. Groszek E, Abrams JJ, Grundy SM. Normolipidemic planar xanthomatosis associated with benign monoclonal gammopathy. *Metabolism* 1981;30:927-35.
21. Doutre MS, Conri C, Beylot C, Fleury B, Chapoulard H, Bioulac P. Xanthomes plans normolipémiques et myelome IgG-K a activité anti-lipoproteine. A propos d'un cas. *Revue de la litterature. Dermatologica* 1985; 170:157-64.
22. Smith CH, Barker JNWN, Hay RJ. Diffuse plane xanthomatosis and acquired palmoplantar keratoderma in association with myeloma. *Br J Dermatol* 1995;132:286-9.
23. Taylor JS, Lewis LA, Battle JD, y cols. Plane xanthoma and multiple myeloma with lipoprotein-paraprotein complexing. *Arch Dermatol* 1978;114:425-31.
24. Callot C, Cosnes A, Wechsler J, y cols. Xanthomes plans, leucemie myelo-monocytaire chronique, pic monoclonal, activité anti-lipoproteine. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120:798-9.
25. Corbalán AR, Martín R, Peón G, Mañillo C, Grasa MP, Carapeto FJ. Xanthoma plano difuso asociado a leucemia linfocítica crónica. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:346-8.
26. Kodama H, Nakagawa S, Tanioku K. Plane xanthomatosis with antilipoprotein autoantibody. *Arch Dermatol* 1972; 105:722-7.