

CASOS CLÍNICOS

Xantogranulomatosis subcutánea elastolítica (piel laxa xantogranulomatosa)

Resumen.—La xantogranulomatosis subcutánea es una peculiar xantomatosis que probablemente corresponde a una variante muy xantomatizada y con elementos múltiples del xantogranuloma juvenil subcutáneo. Los individuos afectados presentan múltiples nódulos subcutáneos de consistencia firme y localización preferente en el tronco. Los nódulos corresponden a masas xantomatosas subcutáneas que no se acompañan de xantomas cutáneos. Desde el punto de vista histológico se trata de cúmulos celulares bien circunscritos, localizados en dermis profunda e hipodermis y compuestos por una mezcla de células xantomatosas y células gigantes de tipo cuerpo extraño y de tipo Touton. Los estudios analíticos de los lípidos séricos resultan normales.

Un varón de 52 años consultó porque a lo largo de los últimos años toda la piel de la espalda y zona superior del tórax había ido adquiriendo un aspecto irregular, laxo y plegado. En estas zonas presentaba múltiples lesiones nodulares subcutáneas, de consistencia firme. Microscópicamente los nódulos estaban constituidos por una población predominante de células xantomatosas y algunas células gigantes multinucleadas. En el interior del citoplasma de muchas de las células gigantes se observó la presencia de cuerpos asteroides. Además presentaba xantomas en las conjuntivas bulbares y un intenso linfedema en ambas piernas.

Consideramos que este caso es un ejemplo más de la denominada xantogranulomatosis subcutánea con dos peculiaridades clínicas: el hallazgo de piel laxa en las zonas afectadas y la asociación con linfedema y elefantiasis cutánea en miembros inferiores. Por otra parte hemos reseñado el peculiar hallazgo histológico de cuerpos asteroides en el interior de las células gigantes del infiltrado xantomatoso.

Palabras clave: Xantogranulomatosis subcutánea. Xantomatosis. Piel laxa. Cuerpos asteroides. Linfedema.

ELOY RODRÍGUEZ DÍAZ*
CRISTINA GALACHE OSUNA*
MARÍA LUISA JUNQUERA LLANEZA*
DOLORES NOSTI MARTÍNEZ*
ANTONIO MARTÍNEZ MERINO**
* Servicio de Dermatología.
** Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias).

Correspondencia:

ELOY RODRÍGUEZ DÍAZ. Avda. de la Constitución, 30, 5.º D. 33207 Gijón (Asturias).

Aceptado el 18 de julio de 2001.

INTRODUCCIÓN

Las histiocitosis no-X, prototipo de las cuales es el xantogranuloma juvenil, se tienden a considerar como diferentes expresiones de un mismo tipo esencial de proliferación de los monocitos-macrófagos, poco agresivos y limitadas habitualmente a la piel y las mem-

branas mucosas (1). Las diferencias clínicas e histopatológicas entre las diversas entidades descritas se pueden reducir a diferencias en la edad de los pacientes afectados, en la distribución de los elementos clínicos, en las proporciones de ciertas variantes morfológicas de las células monocitarias y en el diverso grado de xantomatización en alguna de estas células (2).

Existen dos trabajos (3, 4) en los que se describen un total de cinco pacientes con una peculiar expresión clínica de lesiones xantomatosas. Se trata de varones de edad media a avanzada que presentaban múltiples nódulos subcutáneos, palpables pero no visibles, de consistencia muy firme, con predominio en la porción superior del tronco y zona más proximal de los miembros superiores (especialmente hombros y zona alta de espalda). Los nódulos se correspondían con masas xantomatosas esféricas subcutáneas que, por el contrario y como característica clínica más definitiva, no se acompañaban de xantomas cutáneos. Puede haber afectación asociada de alguna membrana mucosa: cuerda vocal en un paciente (3) y conjuntiva bulbar en otro (4). Por lo demás eran individuos con un buen estado de salud y sin coincidencia en otras patologías sistémicas, si bien dos de los pacientes eran diabéticos y uno era hipotiroideo. Otros exámenes analíticos resultaron normales, incluidos los valores de los lípidos séricos. Desde el punto de vista histológico en todos los casos se encontraron cúmulos celulares de límites muy netos, localizados en dermis profunda e hipodermis, y compuestos por una mezcla variable de células xantomatosas y células gigantes de cuerpo extraño y de tipo Touton.

Los autores de uno de estos trabajos (4) proponen interpretar este proceso como una variante muy xantomatizada y con elementos múltiples, de lo que se ha descrito como forma subcutánea del xantogranuloma juvenil (5), ya que no resulta satisfactorio encuadrarlo en ninguna otra categoría de las xantomatosis (tabla I) (6). Las denominaciones propuestas han sido xantomatosis subcutánea (3) y xantogranulomatosis subcutánea (4).

A continuación describimos la reciente observación de un paciente con unas manifestaciones clínicas que consideramos semejantes a las de los pacientes reseñados y en el cual se encontraron, además, algunas peculiaridades clínicas e histopatológicas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 52 años con antecedentes personales de hiperlipoproteinemia primaria tipo IV, hipertensión arterial y úlcus duodenal. Consulta porque a lo largo de los últimos 12 años había ido desarrollando alteraciones lentamente progresivas en la piel del tronco, los brazos y los miembros inferiores.

La exploración reveló que la piel de los dos tercios superiores de la espalda y tercio superior del plano torácico anterior presentaba unas características que contrastaban con las de la piel circundante. La piel aparecía irregularmente abollonada y con un aspecto laxo, redundante, plegado (Fig. 1). La palpación de las zonas alteradas ponía de manifiesto la existencia

TABLA I: CLASIFICACIÓN DE LOS XANTOMAS

Xantomas hiperlipémicos

(xantelasmas, xantoma tuberoso, xantoma tendinoso, xantoma eruptivo, xantoma palmar).

- Hiperlipoproteinemias primarias.
- Hiperlipoproteinemias secundarias:
 - Diabetes.
 - Enfermedad hepática.
 - Enfermedad pancreática.
 - Enfermedad tiroidea.
 - Drogas: estrógenos, isotretinoína, corticosteroides.

Xantomas normolipémicos

1. *Tipo I.* Por alteraciones en el contenido o estructura de las lipoproteínas.

1A (alteraciones en el contenido): xantomatosis cerebrotendinosas:

- Colestanolosis.
- Fitosterolemia.

1B (alteraciones en la estructura):

- Disbetalipoproteinemia.
- Deficiencia de HDL.

2. *Tipo II.* En enfermedades linfoproliferativas y paraproteinemias:

- Xantomas planos normolipémicos difusos.
- Xantogranuloma necrobiótico.

3. *Tipo III.* Sin alteraciones de las lipoproteínas ni procesos linfoproliferativos subyacentes (asociados o no a alteraciones tisulares locales):

- Xantoma verruciforme.
- Xantomatosis histiocíticas (histiocitosis no-X xantomatizadas):
 - Xantogranuloma juvenil:
 - Variedad de células fusiformes.
 - Variante con cúmulo de hierro: xantohistiosiderosis.
 - Variedad subcutánea.
 - Xantogranulomatosis subcutánea.
 - Xantoma papuloso.
 - Xantoma *disseminatum*.

Fuente: Modificado de Parker (6).

de múltiples nódulos subcutáneos, esféricos, de consistencia firme y fácilmente desplazables. Esta nodulación subcutánea alcanzaba también la zona más proximal de los brazos. Se advertía además la presencia bilateral de xantomas en la conjuntiva bulbar temporal (Fig. 2). En ambas extremidades inferiores, por debajo de la rodilla, presentaba un edema firme y la piel configuraba un conjunto de mamelones exofíticos y criptas, de aspecto llamativamente verruciforme (Fig. 3). No se palpan evidentes adenopatías inguinales ni axilares.

Se realizó biopsia de varios de los nódulos palpables en el tronco. Tras la incisión del procedimiento de



FIG. 1.—Piel laxa, plegada, que permite adivinar nodulación subcutánea.



FIG. 3.—Intenso linfedema y elefantiasis en piernas.

biopsia se pudo observar, macroscópicamente, la existencia de unas lesiones subcutáneas, esféricas, amarillo-anaranjadas, de 6 a 10 mm de diámetro, de fácil enucleación. Microscópicamente los nódulos aparecían constituidos por una población predominante de células xantomatosas y algunas células gigantes multinucleadas, tanto de cuerpo extraño como de tipo Touton, configurando un cúmulo celular de límite neto que ocupaba desde la dermis media hasta la hipodermis (Fig. 4). En el interior del citoplasma de muchas de las células gigantes se observó la presencia de cuerpos asteroides (Fig. 5) y en otras de un material granular poco estructurado. En la tinción con orceína la presencia de fibras elásticas dejaba de apreciarse allí donde comenzaba el infiltrado celular xantomatoso (Fig. 6). Se observó, además, fijación de la tinción elástica en los cuerpos asteroides (Fig. 7). La mayoría de las células xantomatosas resultaron positivas en el marcaje inmunohistoquímico con MAC387. El marcaje para S-100 y para factor XIIIa fue negativo.

Realizada también biopsia cutánea en una zona de la elefantiasis de los miembros inferiores, los hallazgos microscópicos fueron, fundamentalmente, los de



FIG. 2.—Xantomas conjuntivales.

un marcado edema de la dermis superficial y media, ectasias capilares y acantosis interpapilar de la epidermis suprayacente. No se observó presencia de células xantomatosas.

Entre las exploraciones complementarias realizadas sólo se encontraron valores alterados en los niveles plasmáticos de triglicéridos (318 mg/ dl; rango de normalidad: <165 mg/ dl). Resultaron con valores negativos o dentro de la normalidad el resto de la bioquímica sérica, hemograma, VSG, pruebas de función hepática, proteinograma, inmunoglobulinas, ANA, complemento, sedimento urinario, pruebas de función tiroidea, radiografía de tórax, ECO abdominal, inmunofenotipo de subpoblaciones linfocitarias, serologías para virus hepatotropos y VIH.

Durante 4 años de seguimiento se viene apreciando un lento pero progresivo empeoramiento en la ele-

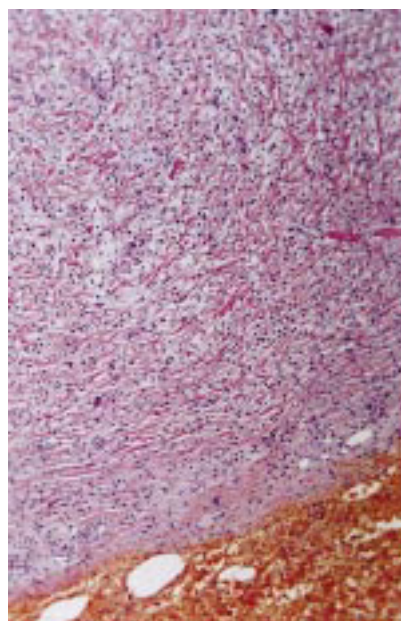


FIG. 4.—Nódulo bien delimitado con células xantomatosas.

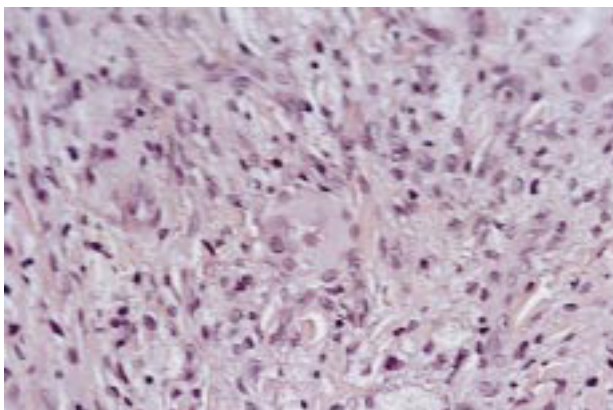


FIG. 5.—Células gigantes con cuerpos asteroides.

fantiasis de los miembros inferiores que es causa ya de considerables problemas funcionales. Desde el punto de vista terapéutico hasta el momento únicamente se están realizando cuidados de soporte paliativos dirigidos contra el linfedema (fisioterapia de drenaje linfático, compresión). Propuesta la realización de una biopsia de ganglio inguinal, el paciente rechazó esta posibilidad.

DISCUSIÓN

La expresión clínica y los hallazgos histopatológicos del tipo de xantomas subcutáneos observados en nuestro paciente son idénticos a los referidos en los previos trabajos sobre xantogranulomatosis subcutánea (3, 4). En el trabajo de Winkelmann y Oliver (4) se



FIG. 6.—Orceína: fibras elásticas sólo visibles en dermis papilar.

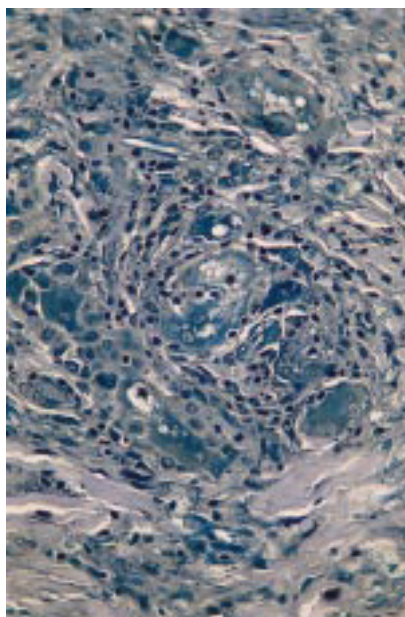


FIG. 7.—Orceína: los cuerpos asteroides aparecen resaltados.

proporciona un completo diagnóstico diferencial respecto de otros cuadros xantomatosos. Nuestro paciente, a diferencia de los anteriormente publicados, padecía una hipertrigliceridemia endógena (tipo IV); sin embargo, el tipo de sus xantomas no se corresponde con ninguno de los conocidos xantomas hiperlipémicos que pueden aparecer en este tipo de dislipemia, como xantomas eruptivos y xantomas estriados palmares (tabla I).

La elastólisis es un fenómeno cuya eventual presencia es bien conocida en diversos procesos que cursan con infiltrados cutáneos por células del sistema monocito-macrófago; el más conocido de los cuales es la forma elastolítica del granuloma anular (7). Se han comunicado también observaciones de piel laxa adquirida localizada como resultado de granulomas sarcoideos cutáneos (8, 9). Sin embargo, la piel laxa no es un proceso que hasta el momento se haya relacionado con infiltrados cutáneos por células xantomatosas. En algún trabajo incluso se ha considerado la presencia de elastólisis como un criterio de diagnóstico diferencial histológico a favor de granuloma anular frente a formas eruptivas de xantoma (10). Nuestra observación sería un ejemplo novedoso de un infiltrado cutáneo constituido por células xantomatosas que por reemplazo de la red de fibras elásticas se expresa clínicamente como piel laxa. Quizá, y a diferencia de los casos previos de xantogranulomatosis subcutánea, este hallazgo asociado estaría en relación con la localización más alta del infiltrado xantomatoso, que en nuestro caso llegaba a alcanzar la dermis media.

Los cuerpos asteroides intracelulares son inclusiones eosinófilas estrelladas situadas en el citoplasma de

histiocitos, habitualmente multinucleados. Pueden observarse en cualquier infiltrado granulomatoso: por cuerpo extraño, sarcoidosis, granuloma anular elastolítico, granuloma disciforme de Miescher. Su naturaleza es diferente a la de los cuerpos asteroides extracelulares de enfermedades como la esporotricosis que se corresponden en estos casos con estructuras fúngicas centrales rodeadas por complejos proteicos con inmunoglobulinas (11). Por el contrario se considera que la formación de cuerpos asteroides intracelulares es el resultado de un proceso de polimerización de fosfolípidos y proteínas, configurando unas estructuras laminares de aspecto mielínico desde el punto de vista ultraestructural (12). Según algunas hipótesis este fenómeno puede ser consecuencia de algún fallo previo del sistema de microtúbulos celulares (13) o bien resultado de un exceso intracelular de remanentes de membranas plasmáticas (de superficie o lisosomales) tras los procesos de fusión de macrófagos activados para constituir células gigantes (14).

Se ha descrito el eventual hallazgo de cuerpos asteroides en procesos caracterizados por infiltrados de células gigantes con elastólisis tales como el granuloma anular elastolítico (7) o la arteritis de células gigantes de arterias elásticas (15). De hecho, la captación por los cuerpos asteroides de las tinciones para fibras elásticas hizo especular en alguna ocasión sobre la posibilidad de que éstos estuvieran en relación con restos de fibras elásticas (16, 17). En cuanto al hallazgo de cuerpos asteroides en lesiones xantomatosas, hasta el momento sólo se había descrito su presencia en las células gigantes de lesiones de xantogranuloma necrobiótico (18). En una serie de 24 ejemplos de xantogranuloma necrobiótico se encontraron cuerpos asteroides en un 33% de las piezas, hasta el punto de que se sugiere el considerar este hallazgo como sugestivo para el diagnóstico (19). En los casos previos de xantogranulomatosis subcutánea (4) no se describe la presencia de cuerpos asteroides, pero sí de un material granular PAS-positivo no estructurado en el interior de algunas células gigantes.

Otra peculiaridad clínica observada en nuestro paciente fue la presencia de un intenso linfedema con elefantiasis cutánea secundaria en los miembros inferiores. En el paciente de Fleischmajer (3) se menciona también la existencia de edema en las extremidades inferiores de etiología no conocida. El rechazo por parte de nuestro paciente a la realización de una biopsia ganglionar nos impide poder verificar la hipótesis de un eventual vínculo patogénico en caso de haber encontrado ocupación de los ganglios inguinales por células xantomatosas. Experimentalmente se ha descrito en las xantomatosis la posibilidad de reemplazo completo de los elementos celulares linfoides de los ganglios linfáticos por células espumosas (20, 21). Aun así, en nuestro caso resultaría de difícil explicación el tropismo de las células xantomatosas hacia los ganglios

inguinales cuando las lesiones clínicas predominan en la porción superior del cuerpo, por lo que podría tratarse únicamente de una asociación casual.

En conclusión, hemos descrito lo que creemos es otra observación de la denominada xantogranulomatosis subcutánea, con dos peculiaridades clínicas: el hallazgo de piel laxa en las zonas afectadas y la asociación con linfedema y elefantiasis cutánea en miembros inferiores. Por otra parte hemos reseñado el peculiar hallazgo histológico de cuerpos asteroides en el interior de las células gigantes del infiltrado xantomatoso. Hemos titulado esta observación xantogranulomatosis subcutánea elastolítica, y nos atrevemos, recordando el clásico término *granulomatous slack skin*, a titularla piel laxa xantogranulomatosa.

Abstract.—Subcutaneous xanthogranulomatosis is a peculiar xanthomatosis which probably corresponds to a wholly xanthomatized variant of the subcutaneous juvenile xanthogranuloma with multiple lesions. People affected have multiple firm subcutaneous nodules with predominance in the trunk. These nodules are due to subcutaneous xanthomatous masses which are not accompanied by cutaneous xanthomas. Pathologically, they correspond to well limited cellular nodules, located in deep dermis and subcutis and composed of xanthomatous cells and giant cells of the foreign body and Touton types. The analytic studies of the serum lipids are normal.

A 52-year-old male consulted because, in recent years, the whole skin of his back and upper chest had acquired an irregular, lax quality with prominent folding. In these areas he had multiple firm subcutaneous nodules. Microscopically the nodules were composed of xanthomatous cells and some multinucleated giant cells. Inside the cytoplasm of many of the giant cells we noticed the presence of asteroid bodies. He had also conjunctival bulbar xanthomas and a severe lymphoedema in both legs.

We consider that this case is another example of the so-called subcutaneous xanthogranulomatosis with some clinical peculiarities: the finding of cutis laxa in the affected areas and the association with lymphoedema and cutaneous elephantiasis in the lower extremities. On the other hand, we have pointed out the peculiar finding of asteroid bodies inside the giant cells of the xanthomatous infiltrate.

Rodríguez Díaz E, Galache Osuna C, Junquera Llaneza M^aL, Nosti Martínez D, Martínez Merino A. Elastolytic subcutaneous xanthogranulomatosis (xanthogranulomatous slack skin). *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:515-520.

Key words: Subcutaneous xanthogranulomatosis. Xanthomatosis. Cutis laxa. Asteroid bodies. Lymphoedema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winkelmann RK. Cutaneous syndromes of non-X histiocytosis. A review of the macrophage-histiocyte diseases of the skin. *Arch Dermatol* 1981;117:667-72.
2. Zelger BWH, Sidoroff A, Orchard G, Cerio R. Non-Langerhans cell histiocytoses. A new unifying concept. *Am J Dermatopathol* 1996;18:490-504.
3. Fleischmajer R, Schaefer EJ, Gal AE, Pentchev PG, Tint GS. Normolipemic subcutaneous xanthomatosis. *Am J Med* 1983;75:1065-70.
4. Winkelmann RK, Oliver F. Subcutaneous xanthogranulomatosis: an inflammatory non-X histiocytic syndrome (subcutaneous xanthomatosis). *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:924-9.
5. Janney CG, Hurt MA, Santa Cruz DJ. Deep juvenile xanthogranuloma. Subcutaneous and intramuscular forms. *Am J Surg Pathol* 1991;15:150-0.
6. Parker F. Normocholesterolemic xanthomatosis. A suggested classification. *Arch Dermatol* 1986;122:1253-7.
7. Hanke CW, Bailin PL, Roenigk HH Jr. Annular elastolytic giant cell granuloma. A clinicopathologic study of five cases and a review of similar entities. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:413-21.
8. Bazex A, Dupre A, Christol B. Chalazodermic Besnier-Boeck-Schaumann disease? *Bull Soc Fr Dermatol Syphigr* 1968;75:448-9.
9. Lewis FM, Lewis-Jones S, Gipson M. Acquired cutis laxa with dermatitis herpetiformis and sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:846-8.
10. Cooper PH. Eruptive xanthoma: a microscopic simulant of granuloma annulare. *J Cutan Pathol* 1986;13:207-15.
11. Rodríguez G, Sarmiento L. The asteroid bodies of sporotrichosis. *Am J Dermatopathol* 1998;20:246-9.
12. Kirkpatrick CJ, Curry A, Bisset DL. Light and electron microscopic studies on multinucleated giant cells in sarcoid granulomas: new aspects of asteroid and Schaumann bodies. *Ultrastruct Pathol* 1988;12:581-97.
13. Gadde PS, Moscovic EA. Asteroid bodies: products of unusual microtubule dynamics in monocyte-derived giant cells. An immunohistochemical study. *Histol Histopathol* 1994; 9:633-42.
14. Papadimitriou JC, Drachenberg CB. Ultrastructural analysis of asteroid bodies: evidence for membrane lipid bilayer nature of components. *Ultrastruct Pathol* 1992;16: 413-21.
15. Masuda S, Ishii T, Asuwa N, Ishikawa Y, Kiguchi H. Isolated pulmonary giant cell vasculitis. *Pathol Res Pract* 1994; 190:1095-100.
16. Firket C. Zur frage der strahligen einschlüsse in riesenzellen. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1914;215:454-62.
17. Lucas DR, Davies JS. Staining reactions of asteroid bodies. *Arch Pathol* 1973;96:46-7.
18. Winkelmann RK, Litzow MR, Umbert IJ, Lie JT. Giant cell granulomatous pulmonary and myocardial lesions in necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Mayo Clin Proc* 1997;72:1028-33.
19. Winkelmann RK, Dahl PR, Perniciaro C. Asteroid bodies and other cytoplasmic inclusions in necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:967-70.
20. Herman PG, Yamamoto I, Mellins HZ. Blood microcirculation in the lymph node in xanthomatosis. *Am J Pathol* 1974;75:161-70.
21. Herman PG, Yamamoto I, Mellins HZ. The lymph node in experimental xanthomatosis. *Lymphology* 1976; 9:36-8.