

## CASOS CLÍNICOS

# Xantoma diseminado

## *Xanthoma disseminatum*

Silvia Paucar<sup>1</sup>, Guido Paredes<sup>2</sup>

### RESUMEN

Las histiocitosis constituyen un grupo heterogéneo caracterizado por el cúmulo de histiocitos, ya sea neoplásicos o reactivos, en distintos tejidos del organismo. Las histiocitosis no Langerhans son cuadros clínicos poco frecuentes; su clasificación actual es difícil, no existiendo criterios absolutos de inclusión. La xantomatosis diseminada puede presentar la tríada: xantomas cutáneos, xantomas en membranas mucosas y diabetes insípida. Se presenta el caso de una paciente con xantomas diseminados en piel, como primera manifestación, que en el periodo de un año evolucionaron rápidamente, asociándose a diabetes insípida, hiperprolactinemia e irregularidades del ciclo menstrual. Luego de biopsias y estudio inmunohistoquímico se realizó la correlación clínico-patológica determinándose xantomatosis diseminada.

**Palabras clave:** Xantoma diseminado, Histiocitosis, Histiocitosis de células no Langerhans.

### SUMMARY

Histiocytosis constitute a heterogeneous group of pathologies, characterized by the accumulation of histiocytes, either neoplastic or reactive, in various tissues of the body. The non-Langerhans histiocytosis are rare clinical conditions, the current classification is difficult, there are no absolute criteria for inclusion. The disseminated xanthomatosis may present the triad of skin xanthomas, xanthomas in mucous membranes, and diabetes insipidus. We present the case of a patient with disseminated xanthomas in skin, as the first manifestation, with rapid evolution in a one-year period, and associated with diabetes insipidus, hyperprolactinemia and menstrual cycle irregularities. After biopsies and immunohistochemical study, clinicopathological correlation was made, and we determined a case of disseminated xanthomatosis.

**Key words:** Xanthoma disseminatum, Histiocytosis, Non Langerhans cell histiocytosis.

## INTRODUCCIÓN

Las histiocitosis constituyen un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por el cúmulo de histiocitos, ya sea neoplásicos o reactivos, en distintos tejidos del organismo. Las histiocitosis no Langerhans son cuadros clínicos muy poco frecuentes; su clasificación actual es difícil, no existiendo criterios absolutos de inclusión. Generalmente son cuadros benignos, de origen reactivo y autoinvolutivos, que pueden afectar a niños y adultos. Dentro de este grupo se encuentran aquellas que presentan en el infiltrado, además de histiocitos y linfocitos, células espumosas y gigantes tipo Touton (también llamadas xantohistiocitosis) las cuales incluyen al xantogranuloma juvenil, xantoma papular, xantoma diseminado y xantogranuloma necrobiótico; y aquellas que no las presentan, como la histiocitosis eruptiva generalizada, histiocitosis cefálica benigna, histiocitosis progresiva nodular y reticulohistiocitosis.

La xantomatosis diseminada puede presentar la tríada: xantomas cutáneos, xantomas en membranas mucosas y diabetes insípida.

Se presenta el caso de una paciente con xantomas diseminados en piel, como primera manifestación y que en un periodo de un año evoluciona rápidamente, agregándose diabetes insípida, hiperprolactinemia e irregularidades del ciclo menstrual. Luego de diversas biopsias y estudio inmunohistoquímico se realizó la correlación clínico-patológica, determinándose el diagnóstico de xantomatosis diseminada.

## CASO CLINICO

Paciente mujer de 23 años de edad, estudiante, natural y procedente de Lima, quien se hospitaliza en el Hospital

<sup>1</sup> Médico residente de Dermatología. Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz. Lima-Perú

<sup>2</sup> Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz. Lima-Perú.

Nacional PNP LNS, por exacerbación de síntomas de rápida evolución desde un año antes de su ingreso.

Inicia su enfermedad a los 16 años de edad con lesiones en piel de zonas de pliegue e intertriginosas: periorbitaria, cuello, axilas, región sub mamaria, abdomen, zona inguinal y mucosa de cavidad oral; con leve escozor en periodos de calor. Además presenta cansancio, fácil fatiga y somnolencia.

Un año previo a la consulta se agregan irregularidades del ciclo menstrual, caída del cabello, poliuria, polidipsia de predominio nocturno, acompañados de náuseas e incremento de peso, en aproximadamente 12kg. Un mes antes de su hospitalización presenta secreción lechosa por ambas mamas de manera esporádica y en escasa cantidad.

Al examen clínico se observa paciente en aparente regular estado general, con funciones vitales estables, sobrepeso, piel con palidez leve, numerosas pápulas de 1-3mm de diámetro en rostro (**Fotografía 1**) zonas de pliegue e intertriginosas (**Fotografía 2**) y abdomen (**Fotografía 3**), la mayoría de ellas de color amarillento y algunas eritemato-violáceas, duras a la palpación y no dolorosas. Se aprecian también escasas pápulas en mucosa de cavidad oral. Otras lesiones son hipopigmentadas cicatriciales. No se apreciaron alteraciones visuales. Resto del examen clínico sin alteraciones. Se tomó biopsia de lesiones de piel para estudio anatómo-patológico e inmunohistoquímico.



Fotografía 1. Pápulas en rostro.



Fotografía 2. Pápulas en axila.

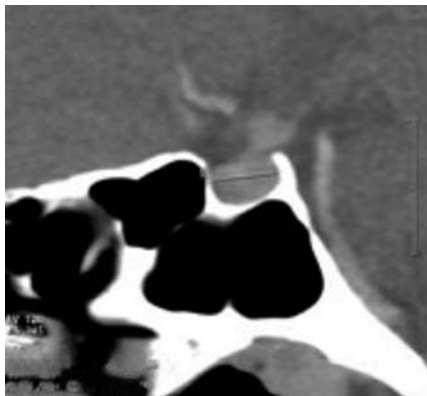


Fotografía 3. Pápulas en abdomen.

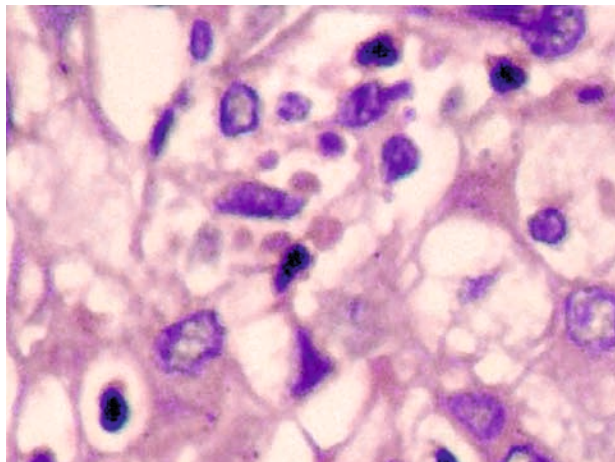
La paciente fue evaluada por médicos dermatólogos al inicio de su enfermedad, recibiendo tratamientos tópicos; fue también evaluada por endocrinología dos meses antes de su hospitalización, realizándose el diagnóstico de diabetes insípida central mediante prueba de supresión de agua Millar Moses modificada, por lo que se inicia tratamiento con acetato de desmopresina, en spray intranasal. Un mes antes de su ingreso es diagnosticada de hiperprolactinemia, iniciando tratamiento con carbegolina por vía oral.

Como antecedentes de importancia, la paciente refirió nacimiento por parto pre-término a los siete meses de edad gestacional, con un peso de 2 500g. Tuvo hepatitis A a los cinco años de edad, anemia siete años antes del ingreso con hemoglobina de 8.9g/dl, por lo que recibió suplementos de hierro, y un año antes de su ingreso cursó con leve incremento de colesterol y LDL-C en límite normal superior.

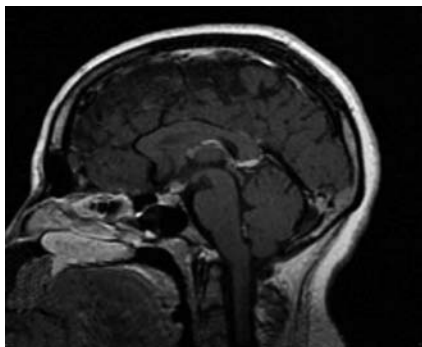
Se realizaron los exámenes auxiliares convenientes encontrándose en el hemograma completo una leve leucopenia y trombocitosis, el hematocrito fue de 33%; la prolactina se encontraba levemente elevada, mientras que las hormonas tiroideas, FSH, LH, y estradiol estaban en rangos normales. Dentro de los exámenes de imágenes, la resonancia magnética de hipófisis mostró prominencia del tallo hipofisario (6mm) que condicionaba discreto desplazamiento del quiasma a nivel de hipófisis (**Fotografía 4**). Al estudio contrastado se apreció captación de contraste en adenohipofisis con hipointensidad de la neurohipofisis (**Fotografía 5**). En la ecografía abdominal se describe hepatopatía difusa crónica leve-moderada, en el ultrasonido ginecológico se informa poliquistosis ovárica bilateral. La radiografía y gammagrafía ósea fueron también normales.



Fotografía 4. Resonancia magnética de hipófisis muestra prominencia del tallo hipofisario (6mm) que condiciona discreto desplazamiento del quiasma.

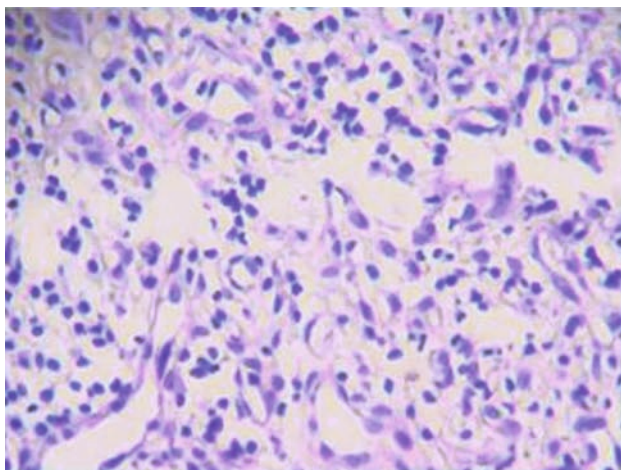


Fotografía 7. Histiocitos espumosos. HE 100X.



Fotografía 5. Resonancia magnética de hipófisis con contraste se aprecia captación de adenohipófisis con hipointensidad de la neurohipófisis.

El mielograma y biopsia de médula ósea mostraron una médula ósea hiporeactiva. La biopsia de piel (**Fotografías 6 y 7**) e inmunohistoquímica mostraron una dermis infiltrada por células histiocidas de aspecto xantomatoso positivas a CD68 y células multinucleadas; presencia de leucocitos polimorfonucleares y escasos eosinófilos. Algunas células expresaron S-100 y las inmunotinciones para CD31 y CD1a fueron negativas. El índice proliferativo evaluado con Ki-67 (MIB-1) fue extremadamente bajo.



Fotografía 6. Células histiocíticas de aspecto xantomatoso en biopsia de piel. HE 40X.

## DISCUSIÓN

El xantoma disseminado (XD) fue descrito por primera vez por Montgomery y Osterberg en 1938. Es una rara histiocitosis de células no Langerhans, de aparición esporádica y que se produce principalmente en varones jóvenes<sup>1,2</sup>.

Existen variantes de la histiocitosis de células no Langerhans que presentan distribución generalizada, entre ellas el xantoma disseminado, la histiocitosis eruptiva generalizada, la histiocitosis nodular progresiva y la reticulohistiocitosis multicéntrica; la correlación clínica y patológica son necesarias para diferenciar estos trastornos<sup>3</sup>.

No hay ninguna predisposición étnica, y la etiología y patogénesis, de este trastorno, es aún desconocida. Se asocia con múltiples neoplasias como el mieloma, la macroglobulinemia de Waldenström y la paraproteinemia<sup>2</sup>.

Las manifestaciones cutáneas suelen presentarse a comienzos de la enfermedad, pero debido a la asociación con diabetes insípida, que ocurre en el 40% de los casos por participación de la hipófisis, ésta puede ser la presentación más característica<sup>1,2</sup>.

La erupción en piel suele presentarse con pápulas de color amarillo-marrón en el tronco o en rostro, con participación de zonas flexoras, en especial a nivel de axilas<sup>1</sup>.

La participación de las membranas mucosas puede afectar orofaringe, vías respiratorias, conjuntiva y córnea. Las lesiones de la faringe y laringe pueden desarrollar disnea y obstrucción al flujo aéreo<sup>1,2</sup>. La participación del sistema nervioso central puede causar epilepsia; las lesiones a este nivel pueden ocurrir a lo largo del eje craneoespinal<sup>4</sup> o puede aparecer como una masa intracraneal, con características radiográficas de glioma<sup>5</sup>. Puede haber también afectación de otros órganos y tejidos, incluyendo la médula ósea, hueso, cerebro e incluso afectación hepática; y puede ser visto raramente en niños<sup>6</sup>.

Se pueden observar lesiones óseas en el fémur, pelvis y el húmero en las pruebas de rayos X<sup>7</sup>. En general la evaluación radiológica de los huesos no suele mostrar la presencia de lesiones osteolíticas<sup>8</sup>.

Histológicamente, el XD se caracteriza por la infiltración de la dermis con histiocitos espumosos, células gigantes y leucocitos. Los histiocitos son irregulares, festoneados, con citoplasma amplio y núcleos ovoides vesiculares. Los histiocitos contienen gotitas de grasa; el depósito de lípidos en el tejido lesional es un evento secundario en el XD. En las pruebas de inmunohistoquímica hay presencia de células CD68(+), S-100(-), CD1a(-) y con valores normales de lípidos<sup>9</sup>.

El xantoma diseminado sigue un curso benigno con lesiones que pueden seguir desarrollando hasta por 40 años. De vez en cuando la condición es progresiva, con la participación de múltiples sistemas. El pronóstico global es favorable, con la excepción de los pacientes que desarrollan neoplasia hematopoyética<sup>2</sup>.

El tratamiento del XD no es satisfactorio, a pesar que puede ocurrir cierto grado de resolución espontánea o dejar cicatrices atróficas<sup>10</sup>.

La quimioterapia debe ser considerada en una fase temprana de histiocitosis de células no Langerhans<sup>11</sup>. La

vinblastina induce una espectacular regresión de lesiones mucocutáneas sin toxicidad neurológica<sup>10,11</sup>. Los casos con participación de hueso craneal y proptosis en niños son tratados exitosamente con corticosteroides sistémicos<sup>3</sup>. La excisión quirúrgica o terapia con láser puede mejorar los aspectos físicos y funcionales, pero la evolución se caracteriza por muy frecuentes recaídas<sup>12,13</sup>.

El tratamiento sintomático de las complicaciones consiste en la eliminación de las lesiones de las mucosas y administración de la vasopresina en los casos complicados por la diabetes insípida<sup>14,15</sup>.

## CONCLUSIONES

Se presenta el caso de una paciente que cursa con xantomas generalizados, de rápida evolución presentando diabetes insípida central, hiperprolactinemia, anemia, alteraciones del ciclo menstrual y sobrepeso; cuadro que corresponde al diagnóstico de histiocitosis de células no Langerhans: xantoma diseminado. Esta entidad presenta manifestaciones de resolución espontánea o evolutivas con incremento de xantomas en mucosas u otros órganos que pueden poner en riesgo la vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ZELGER B, BURGDORF WH. The cutaneous histiocytoses. *Adv Dermatol*. 2001;17:77-114.
- MORGAN B, SMOLLER B, SOMACH S. *Deadly dermatologic diseases. Clinicopathologic atlas and text*. Springer Science. Nueva York, Estados Unidos 2007.
- SEWARD JL, MALONE JC, CALLEN JP. Generalized eruptive histiocytosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):116-20.
- ZAK IT, ALTINOK D, NEILSEN SS, KISH KK. Xantoma disseminatum of the central nervous system and cranium. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(4):919-21
- CHEPURI NB, CHALLA VR. Xantoma disseminatum: a rare intracranial mass. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(1):105-8.
- BÜYÜKAVCI M, SELIMOGLU A, YILDIRIM U, ERTEKIN V, ATASOY M. Xantoma disseminatum with hepatic involvement in a child. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(6):550-3
- KHANDPUR S, MANCHANDA Y, SHARMA VK, SINGH MK, TANDON N. Rare association of xanthoma disseminatum with skeletal involvement. *Australas J Dermatol*. 2003;44(3):190-3.
- MIRANDA PA, MIRANDA SM, BITTENCOURT FV, MACHADO LJ, CASTRO LP, LEITE VH, et al. Histiocitose cutânea não-Langerhans como causa de diabetes insípido central. *Arq. Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(6):1018-22.
- ZELGER B, CERIO R, ORCHARD G, FRITSCH P, WILSON-JONES E. Histologic and immunohistochemical study comparing xanthoma disseminatum and histiocytosis X. *Arch Dermatol*. 1992;128(9):1207-12.
- PRUVOST C, PICARD-DAHAN C, BONNEFOND B, GROSSIN M, GEHANNOP P, SOUTEYRAND P, et al. Vinblastine treatment for extensive non-X histiocytosis (xantoma disseminatum). *Ann Dermatol Venereol*. 2004;131(3):271-3.
- SEATON ED, PILLAI GJ, CHU AC. Treatment of xanthoma disseminatum with cyclophosphamide. *Br J Dermatol*. 2004;150(2):346-9.
- CELIC D, RADOS J, LIPOZENCIC J, DOBRIC I. Xantoma disseminatum: case report. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2004;12(4):282-8.
- DAVIES CW, MARREN P, JUNIPER MC, GRIS W, WOJNOROWSKA F, BENSON MK. Xantoma disseminatum with respiratory tract involvement and fatal outcome. *Thorax*. 2000;55(2):170-2.
- CURTO L, CANNAVO SP, LENTINI M, CANNAVO S. Hypopituitarism and rare dermatological diseases: an intriguing case of xanthoma disseminatum. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):119-20.
- YAGCI B, VARAN A, ALTINOK G, SÖYLEMEZOGLU F, CILA A, BÜYÜKPAMUKCU M. Xantoma disseminatum in a child with cranial bone involvement. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(4):310-2.