

## CASOS CLÍNICOS

### Xantogranuloma necrobiótico: a propósito de un caso

**Resumen.**—El xantogranuloma necrobiótico (XGN) es una entidad clinicopatológica poco frecuente que se incluye dentro de las histiocitosis no X. Clínicamente se caracteriza por pápulas y placas induradas de color rojo-violáceo y localización variable, siendo la región periorbitaria la más frecuente (80% de los casos). Histológicamente se observan en dermis y tejido celular subcutáneo granulomas en empalizada mal delimitados con necrobiosis central y hendiduras de colesterol rodeadas por abundantes células histiocitarias xantomizadas, multinucleadas gigantes, nidos linfocitarios e incluso folículos linfoides dispuestos en la periferia. El hallazgo de laboratorio más constante (80-90%) es la presencia de una paraproteinemia, generalmente gammapatía monoclonal IgG kappa. El curso de la enfermedad es crónico. No existe un tratamiento de elección, aunque el más empleado es el clorambucil.

Presentamos el caso de un varón de 69 años que desde los 60 comenzó a presentar placas de color rojo-violáceo en tronco y miembros superiores, con histología diagnóstica de XGN. Las pruebas complementarias objetivaron una paraproteinemia IgG kappa, con una médula ósea sin alteraciones. Aunque han aparecido progresivamente numerosas lesiones, la región periorbitaria nunca se ha afectado. Ha realizado tratamiento con clorambucil con una mejoría parcial.

**Palabras clave:** Xantogranuloma Necrobiótico. Paraproteinemia.

ANA MIGUÉLEZ HERNÁNDEZ\*  
FRANCISCO VANACLOCHA SEBASTIÁN\*  
JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ-PERALTO\*\*  
ÁNGEL SANTOS-BRIZ TERRÓN\*\*  
LUIS IGLESIAS DÍEZ\*

\*Servicio de Dermatología.

\*\*Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

*Correspondencia:*

ANA MIGUÉLEZ HERNÁNDEZ. Servicio de Dermatología. Hospital 12 de Octubre. Ctra. de Andalucía, km. 5,400. 28041 Madrid. Correo electrónico: anami@altern.org

Aceptado el 1 de septiembre de 2000.

#### INTRODUCCIÓN

El xantogranuloma necrobiótico (XGN) es una enfermedad inflamatoria granulomatosa poco frecuente (1) que pertenece al grupo de las histiocitosis no X.

Fue descrita inicialmente por Kossard y Winkelmann en 1980 (2); se recogen hasta el momento actual en la literatura unos 70 casos. Asocia una clínica e histología características, en forma de placas y pápulas eritematovioláceas, con tendencia a la atrofia central y con predilección por el área periorbitaria (2). Histológicamente se observan granulomas en empalizada mal definidos con grandes áreas de necrobiosis, depósitos de agujas de colesterol, presencia de folículos linfoides y abundantes células gigantes (2). Hasta en el 80% de los casos se asocia una paraproteinemia (3) en forma de gammapatía monoclonal, generalmente IgG

kappa, o de crioglobulinemia (4). La evolución del xantogranuloma necrobiótico es crónica y lentamente progresiva (1).

Presentamos el caso de un varón de 69 años que desde los 60 presenta en tronco y miembros superiores numerosas lesiones nodulares y en placa, asintomáticas, de color violáceo y lento crecimiento, asociadas a una gammapatía monoclonal IgG kappa que se ha mantenido estable a lo largo de 7 años. Se ha realizado tratamiento con clorambucil en varias ocasiones con una moderada respuesta clínica.

#### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 69 años sin antecedentes personales de interés. En 1993 consultó por la aparición en los 2 años previos de lesiones nodulares rojovioláceas asinto-



FIG. 1.—Múltiples placas de gran tamaño, de coloración violácea y superficie atrófica localizadas en el tronco.

máticas de lento crecimiento que evolucionaban hacia la formación de placas. Las lesiones localizadas inicialmente en el quinto dedo de la mano izquierda y en la región supraclavicular izquierda se extendieron progresivamente a cuero cabelludo, abdomen, espalda, nalgas y miembros superiores, sin afectarse la región periorbitaria y sin asociar otra sintomatología (Figs. 1, 2 y 3). Se realizó estudio histológico de un nódulo, viéndose una ocupación



FIG. 2.—Placas violáceas de centro amarillento y atrófico y borde irregular bien definido en el miembro superior derecho.



FIG. 3.—Múltiples lesiones en abdomen.

masiva de la dermis y sobre todo del tejido celular subcutáneo por abundantes áreas necróticas confluentes con depósitos de colesterol, rodeadas por histiocitos xantomizados y células multinucleadas gigantes, de tipo cuerpo extraño y de tipo Touton, dispuestas en empalizada, que se acompañaban de acúmulos y folículos linfoides (Figs. 4 y 5). En las pruebas complementarias destacaban: sistemático de sangre: leucocitos:  $14.970/\text{mm}^3$  (51% N; 37% L; 5% M). VSG: 50 mm. Bioquímica: colesterol: 285 mg/dl; triglicéridos: 301 mg/dl. Complemento: normal. Espectro electroforético: albúmina: 39,8%;  $\alpha 1$ : 3,4%;  $\alpha 2$ : 14,9%;  $\beta 1$ : 5%;  $\gamma$ : 26,9%. Cuantificación de Ig: IgG: 2.380 mg/dl (N: 644-1.436);  $\kappa$ : 2.410 mg/dl (N: 452-1.228); IgA: 212 mg/dl (N: 65-348); IgM: 52 mg/dl (N: 55-206). Electroforesis de Ig: paraproteína IgG kappa de aspecto monoclonal. Sistemático de orina: sin evidencia de proteinuria. Punción-aspiración de médula ósea: sin hallazgos específicos. Con el diagnóstico de xantogranuloma necrobiótico asociado a paraproteinemia IgG kappa, en octubre de 1993 se inició tratamiento con clorambucil a dosis de 2 mg/ 12 horas, suspendiéndose 8 meses después por mejoría de la clínica.

En su evolución han seguido apareciendo nuevas lesiones; las más antiguas presentan una coloración amarillenta con superficie atrófica, de aspecto esclerodermiforme. No ha asociado ninguna otra sintomatología. Se completaron cuatro ciclos de tratamiento con clorambucil a dosis de 2 mg/ 12 horas con mejoría clínica, aunque sin lograr la completa desaparición de las lesiones. La paraproteinemia se ha mantenido estable, dentro de los mismos límites, sin modificarse por el tratamiento con clorambucil. Las sucesivas punciones de médula y las gammagrafías óseas realizadas han descartado la posible progresión hacia un mieloma o linfoma hasta el momento actual. Desde 1994 los niveles de colesterol y triglicéridos, así como la fórmula leucocitaria y la VSG se mantienen dentro de la normalidad.

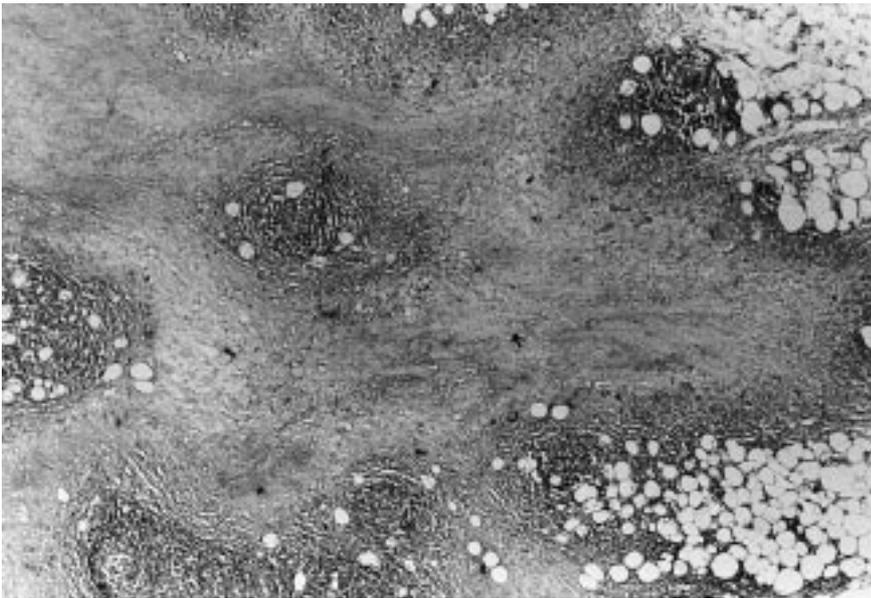


FIG. 4.—Áreas extensas de necrobiosis, con granulomas, localizadas en dermis profunda y tejido celular subcutáneo ( $\times 100$ ).

El paciente realiza actualmente un nuevo tratamiento con clorambucil a la dosis habitual, iniciado en enero de 2000 por aparición de nuevas lesiones.

### DISCUSIÓN

El xantogranuloma necrobiótico (XGN) es una entidad clínicopatológica poco frecuente que se incluye dentro de las histiocitosis no X (3); se caracteriza clínicamente por la presencia de un número variable de lesiones, tipo pápula indurada, placa o nódulo, de color entre rojo-anaranjado y violáceo, que crecen lenta y progresivamente en la periferia, con tenden-

cia a la atrofia central (3). Las lesiones pueden ulcerarse y dejar cicatriz. Generalmente son asintomáticas, aunque a veces producen dolor, picor o quemazón (3). La afectación periorbitaria, que suele ir precedida por la afectación de tronco y miembros (5), es la más constante, presentándose en el 80% de los casos (3); son lesiones similares a los xantelasma, aunque más firmes a la palpación y más profundas. Nuestro paciente nunca presentó afectación periorbitaria, localizándose sus numerosas lesiones fundamentalmente en el tronco y miembros superiores. En el 50% de los pacientes se describen otras alteraciones oculares como conjuntivitis, queratitis y ulceración corneal, escleritis, epiescleritis, lagofthalmos, presencia de masa orbitaria,

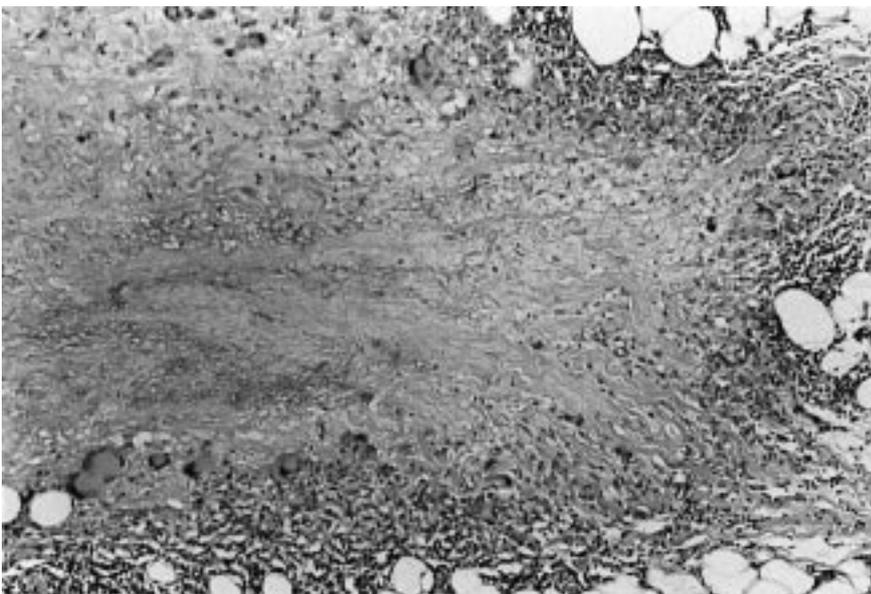


FIG. 5.—Células gigantes de tipo cuerpo extraño y tipo Touton, áreas de necrobiosis y linfocitos ( $\times 200$ ).

e incluso pérdida de la función ocular (5), las cuales no se han visto en nuestro paciente; la sensación de malestar ocular (quemazón, picor y dolor) es la más frecuente (6).

Histológicamente, el XGN se caracteriza por la presencia en dermis media y profunda y en tejido celular subcutáneo, de sábanas de histiocitos xantomizados, células gigantes tipo cuerpo extraño y tipo Touton, y nódulos de linfocitos, constituyéndose un xantogranuloma en empalizada (7); las masas granulomatosas están asociadas a áreas de necrobiosis y depósitos de colesterol. En dermis o en hipodermis pueden observarse folículos linfoides que en ocasiones contienen centros germinales (7). La paniculitis lobulillar de células de Touton es un hallazgo característico y generalmente afecta a todo el lobulillo (7). Los cambios vasculares, secundarios a la infiltración granulomatosa son leves, no describiéndose fenómenos de vasculitis (7).

El XGN se asocia en el 80% de los casos a paraproteinemia (3), en forma de gammapatía monoclonal o crioglobulinemia (4); la gammapatía monoclonal IgG *kappa* es la más frecuente (60% de los casos) (3), mientras que la IgG *lambda* se halla en el 26% de los casos (3). Excepcionalmente se ha descrito un pico monoclonal IgA (8, 9). Nuestro paciente asocia una paraproteinemia en forma de pico monoclonal IgG *kappa* que se ha mantenido estable durante 7 años. La paraproteinemia puede aparecer años antes de las lesiones cutáneas (10) o iniciarse más tardíamente (11). Otras alteraciones descritas en las pruebas de laboratorio son la elevación de la VSG, anemia, leucopenia, elevación de la colesterolemia y trigliceridemia y disminución del complemento (C4 y CH50) (13). Nuestro paciente presentó inicialmente elevación de la VSG y de los niveles de colesterol y triglicéridos que posteriormente se normalizaron. La gammapatía monoclonal evoluciona en el 10% de los casos hacia un mieloma múltiple (12). No existen factores predictores fiables de dicha transformación (12), por lo que se recomienda el seguimiento estrecho de los pacientes (12). Además de la asociación con el mieloma múltiple, el XGN puede asociarse con un trastorno linfoproliferativo o un carcinoma en el 13% de los casos (3), por lo que para algunos autores podría tener un carácter paraneoplásico (14). Sin embargo, nuestro paciente no ha presentado ningún tipo de neoplasia durante los 7 años de evolución.

Actualmente se considera al xantogranuloma necrobiótico una enfermedad sistémica que al progresar afecta órganos internos (15). Así se ha descrito la afectación pulmonar (14), miocárdica (14, 16), del tracto respiratorio superior (16), intestinal (17) y ovárica (18). En la mayoría de los casos los hallazgos han sido post mortem (15, 16), por lo que algunos autores sostienen que la afectación sistémica es más frecuente de lo que se considera, aunque muchas veces permanece

silente (16). Se recomienda un seguimiento ecocardiográfico para descartar afectación miocárdica (15) dada la mayor frecuencia de alteraciones electrocardiográficas en los pacientes afectados de XGN (15). Nuestro paciente no ha presentado en su evolución ninguna sintomatología que pueda orientar hacia la existencia de una afectación sistémica.

El diagnóstico diferencial, tanto clínico como histológico, se establece fundamentalmente con la necrobiosis lipoídica (2); clínicamente esta última se presenta sobre todo en pacientes diabéticos y se localiza en la región pretibial; histológicamente existe un depósito más abundante de lípidos en la necrobiosis, mientras que el infiltrado del XGN es más celular, con un mayor número de células gigantes y con presencia de folículos linfoides, no descritos en la necrobiosis (7). También hay que diferenciar el XGN de otras entidades xantomatosas como la reticulohistiocitosis multicéntrica, el xantoma diseminado y el granuloma anular diseminado (19).

El xantogranuloma necrobiótico no tiene un tratamiento estándar. Se han empleado los agentes alquilantes, y entre ellos fundamentalmente el clorambucil, a dosis de 2 mg cada 12 horas (10), con una respuesta variable; otros tratamientos que se han mostrado eficaces aisladamente son la plasmaféresis (20) o el interferón A (21). Nuestro paciente ha recibido cuatro ciclos de tratamiento con clorambucil a las dosis habituales, con respuesta moderada; el pico monoclonal no ha disminuido durante el tratamiento como se había referido previamente en la literatura (11).

Como conclusión presentamos el caso de un paciente con XGN asociado a paraproteinemia monoclonal IgG *kappa*, seguido en nuestro servicio en los últimos 7 años. La evolución clínica ha sido progresiva, con la sucesiva aparición de numerosas lesiones, localizadas fundamentalmente en tronco y miembros superiores, respetando la región periorbitaria y sin asociar clínica sistémica. La paraproteinemia se ha mantenido estable durante el seguimiento, sin evolucionar a mieloma múltiple ni a trastorno linfoproliferativo. El paciente ha recibido varios ciclos de tratamiento con clorambucil, sin disminución de la paraproteinemia y con una discreta mejoría del cuadro clínico.

**Abstract.**—Necrobiotic xanthogranuloma (NXG) is a rare clinicopathologic entity, classified as a non-X histiocytosis. Clinically, cutaneous lesions consist of firm, red-violaceous papulonodules and plaques, of different locations. The periorbital area is the main location in 80 percent of the cases. Histologically, the whole dermis and subcutis are occupied by sheets of xanthomatous histiocytes with foreign-body and Touton giant cells arranged in palisading granulomas surrounding necrobiotic areas with cholesterol cleft deposits. The most constant

laboratory finding, in almost 80-90% of the cases, is the presence of paraproteinemia, generally a IgG *kappa* gammopathy. Necrobiotic xanthogranuloma is a chronic and progressive condition. There is no clear treatment of first choice, although clorambucil is the main therapy employed.

We report the case of a 69-year-old male patient, with a nine-year history of red-violaceous nodules and plaques located on trunk, limbs and head. The histopathologic findings in the skin were characteristic of NXG. Laboratory studies revealed an IgG *kappa* paraproteinemia, with a normal bone marrow. Many lesions have appeared slowly and progressively over time, none of them in the periorbital area. The treatment with clorambucil has been only partially effective.

*Miguélez Hernández A, Vanaclocha Sebastián F, Rodríguez-Peralto JL, Santos-Briz Terrón A, Iglesias Díaz L. Necrobiotic xanthogranuloma: report of a case. Actas Dermosifiliogr. 2000;91:511-515.*

**Key words:** Necrobiotic xanthogranuloma. Paraproteinemia.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Nestle FO, Hofbauer G, Burg G. Necrobiotic xanthogranuloma with monoclonal gammopathy of the IgG lambda type. *Dermatology* 1999;198:434-5.
- Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *JAAD* 1980;3:257-70.
- Mehregan DA, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. *Arch Dermatol* 1992;128:94-100.
- Scupham RK, Fretzin DF. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:1389-91.
- Robertson DM, Winkelmann RK. Ophthalmic features of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Am J Ophthalmol* 1984;97:173-83.
- Luck J, Layton A, Noble BA. Necrobiotic xanthogranuloma with orbital involvement. *J Royal Soc Med* 1992;85:357-8.
- Finan MC, Winkelmann RK. Histopathology of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Cutan Pathol* 1987;14:92-9.
- Fortson JS, Schroeter AL. Necrobiotic xanthogranuloma with IgA paraproteinemia and extracutaneous involvement. *Am J Dermatopathol* 1990;12:579-84.
- Valentine EA, Friedman HD, Zamkoff KW, y cols. *Am J Hematol* 1990;35:283-5.
- Cornblath WT, Dotan SA, Trobe JD, y cols. Varied clinical spectrum of necrobiotic xanthogranuloma. *Ophthalmol* 1992;99:103-7.
- Finan MC, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. A review of 22 cases. *Medicine* 1986;65:376-88.
- Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Med* 1978;64:814-26.
- Venencie PY, Doukan S, Vieillefond A, y cols. Xanthogranulome necrobiotique avec paraproteinemie. *Ann Dermatol Vénéreol* 1992;119:825-7.
- Winkelmann RK, Litzow MR, Umbert IJ. Giant cell granulomatous pulmonary and myocardial lesions in necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Mayo Clin Proc* 1997;72:1028-33.
- Umbert I, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with cardiac involvement. *Br J Dermatol* 1995;133:438-43.
- Novak PM, Robbins TO, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with myocardial lesions and nodular transformation of the liver. *Hum Pathol* 1992;23:195-6.
- Bullock GB, Bartley GB, Campbell RJ, y cols. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. A case report and a pathogenic theory. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:342-54.
- Frank SB, Weidman AF. Xanthoma disseminatum: an unusual form with extension of xanthomatous changes into muscle. *Arch Dermatol* 1952;65:88-94.
- Johnston KA, Grimwood RE, Meffert JJ, y cols. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia: an evolving presentation. *Cutis* 1997;59:333-6.
- Finelli LG, Ratz JL. Plasmapheresis, a treatment modality for necrobiotic xanthogranuloma. *JAAD* 1987;17:351-4.
- Venencie PY, Le Bras PL, Toan ND, y cols. Recombinant interferon alfa-2b treatment of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *JAAD* 1995;32:666-7.