

XANTOMATOSIS PLANA DIFUSA ASOCIADA A TUMOR HEMATOLÓGICO Y NEOPLASIA SÓLIDA. HALLAZGOS DE UNA AUTOPSIA
María Virginia Bürgesser*, Calafat Patricia*, Diller Ana*

Resumen

Xantomatosis plana difusa asociada a trastorno hematológico y neoplasia sólida. Hallazgos de una autopsia.

La xantomatosis plana difusa es un subtipo de histiocitosis no Langerhans infrecuente. Se presenta el caso de una mujer de 78 años con antecedentes de gammapatía monoclonal de significado incierto y de xantomatosis plana difusa desde 1995. Consultó por deterioro del estado general. Falleció al cuarto día del ingreso. Se solicitó autopsia. Los hallazgos fueron xantomatosis plana difusa con compromiso extenso de órganos internos, linfoma linfoplasmacítico y adenocarcinoma de ciego. El evento final fue bronconeumonía aguda. Esta entidad corresponde a un subtipo de histiocitosis. Afecta piel y compromete mucosas en un 40%. La extensión extracutánea ha sido descrita y suele asociarse con enfermedades hematológicas. En este caso, se presenta junto a un linfoma linfoplasmacítico y a un adenocarcinoma colónico. Es importante reconocer su asociación con gammapatías monoclonales y con tumores sólidos y realizar un seguimiento adecuado.

Palabras clave: xantomatosis plana difusa, gammapatía monoclonal, neoplasia, linfoma linfoplasmacítico, tumor sólido

Abstract

Diffuse plane xanthomatosis associated with haematologic disorder and solid tumor. Findings of an autopsy

Diffuse plane xanthomatosis is an uncommon subtype of non-Langerhans histiocytosis. We report a case of a 78 year-old woman with a history of monoclonal gammopathy of undetermined significance and diffuse plane xanthomatosis since 1995. She consulted for malaise and died four days after admission. Autopsy was requested. Findings were diffuse plane xanthomatosis with extensive involvement of internal organs, lymphoplasmacytic lymphoma and cecal adenocarcinoma. Final event was acute bronchopneumonia. This entity is a subtype of histiocytosis. It affects skin and involves mucous membranes in 40% of the cases. Extracutaneous extension has been reported. It is usually associated with haematologic disorders. In this case, the patient had a lymphoplasmacytic lymphoma and colonic adenocarcinoma. We highlight the importance of recognition its association with monoclonal gammopathies and solid tumors in order to make a proper follow up of patients.

Key words: diffuse plane xanthomatosis, monoclonal gammopathy, neoplasm, lymphoplasmacytic lymphoma, solid tumor

*Servicio de Patología, Hospital Privado de Córdoba. Córdoba, Argentina

Autor para correspondencia:

Bürgesser, María Virginia. Dirección: Naciones Unidas 346. Barrio Parque Vélez Sarsfield. Córdoba, Argentina. CP: X5016KEH. Teléfono: 0351-4688829 Fax: 0351-4688826

Email: virburgesser@gmail.com

La xantomatosis plana difusa es una entidad poco frecuente, de etiología desconocida, clasificada como un subtipo de histiocitosis no Langerhans. Suele manifestarse por placas pardoamarillentas que se presentan en cualquier zona de la superficie corporal. Puede presentarse, además, con lesiones mucosas, sobre todo en tracto respiratorio superior, y con lesiones extracutáneas como compromiso de hipófisis y desarrollo de diabetes insípida en un 40%. Su asociación con trastornos hematológicos, en especial con gammopatías monoclonales y mieloma múltiple, ha sido descrita en un 20% de los casos. La coexistencia con neoplasias sólidas se ha reportado, aunque con escasa frecuencia.

Se presenta un caso de autopsia destacando el diagnóstico de xantomatosis plana difusa con extenso compromiso de órganos internos, asociada a dos neoplasias, un trastorno hematológico y un tumor sólido.

Reporte de caso

Paciente de sexo femenino de 78 años con antecedentes de gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) con pico monoclonal kappa desde 1994 con dos biopsias de médula ósea que mostraban un leve aumento de células plasmáticas en los años 1994 y 2002. Presentaba anemia de proceso crónico con hemoglobina de 11 a 12gr/dl. Además, tenía diagnóstico clínico de xantomatosis plana difusa desde 1995 con múltiples lesiones pardoamarillentas diseminadas características. En su evolución se le realizaron tres biopsias de piel (de brazo derecho, de dorso y de abdomen) sin hallazgos evidentes de xantomatosis. Padecía demencia senil de 5 años de evolución con dependencia para las actividades diarias en el último año.

Fue traída por sus familiares a la consulta de urgencias por deterioro del estado general. Al examen físico se evidenció síndrome consuntivo, con severa disminución de masas grasa y muscular, palidez cutáneo-mucosa, sin masas palpables en abdomen, ni hepatoesplenomegalia. Se realizó laboratorio que constató anemia con franca disminución de los valores de hemoglobina (Hb: 5,8 gr/dl – Hto: 21,5%; VCM: 64,4 fl; HCM: 17,4 pg; CHCM: 27 gr/dl; RDW:

18.8%) con ligera elevación de GB (13.900/ml – neutrófilos segmentados: 61% linfocitos: 24%). Se realizó ecografía abdominal que mostró engrosamiento focal de pared de colon proximal. Una radiografía de tórax reveló infiltrado alveolar en campos inferiores y campo medio de pulmón izquierdo. Se decidió internación en sala común y realización de medidas paliativas. Al cuarto día de internación presentó fiebre y secreciones respiratorias, constándose el óbito a las 24 horas. Se solicitó autopsia sin sistema nervioso central.

Los hallazgos identificados como enfermedad de base fueron: xantomatosis plana difusa asociada a enfermedad hematológica con compromiso extenso de piel, en forma diseminada, con mayor número de lesiones en cabeza, cuello y dorso. A la apertura de la cavidad toracoabdominal, se observaron múltiples adherencias pleurales a pared torácica y pericardio. Además la serosa peritoneal y el mesenterio exhibían un aspecto despoluido. Al examen microscópico se reconoció una infiltración difusa de dermis superficial y profunda por células medianas a grandes, de citoplasma amplio y vacuolado con disposición perivascular, perianexial y perineural (figuras 1 y 2).

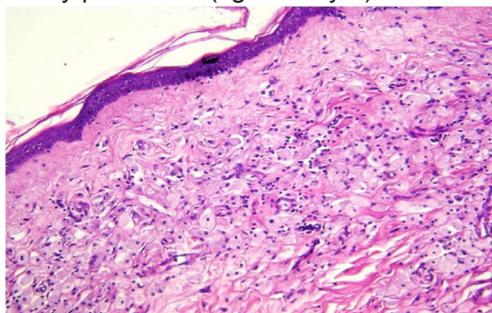


Figura 1: H/E 20x: infiltración difusa de dermis superficial por células xantomatosas

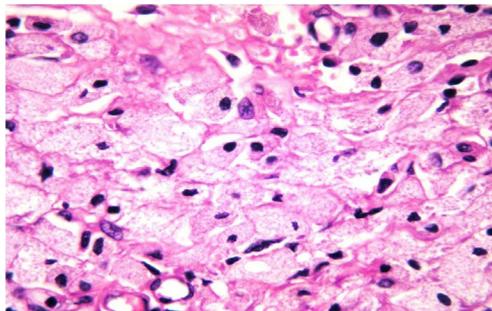


Figura 2: H/E 40x: células medianas de citoplasma amplio vacuolado y núcleo oval

Las mismas fueron positivas para CD68 y negativas para S100. Dicha infiltración se extendía a la pared del tracto gastrointestinal (figura 3), a la cápsula de Gleason, pared de aurícula derecha, válvulas cardíacas derechas y tejido fibroadiposo pericoronario, así como a pericardio, pleura, peritoneo, mucosa vesical y médula ósea.

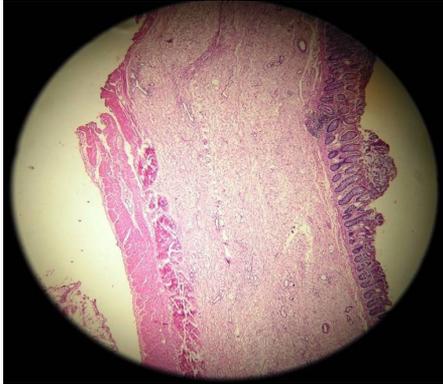


Figura 3: H/E 10x: infiltración difusa por células xantomatosas de pared colónica

Al examinar la médula ósea, se observó una infiltración difusa por una proliferación de estirpe linfoide de células de apariencia linfoplasmocítica (figura 4). Las mismas eran positivas para CD138 y CD20 con expresión de cadena ligera kappa. El diagnóstico fue el de linfoma linfoplasmacítico monoclonal para cadena ligera kappa sin extensión extramedular.

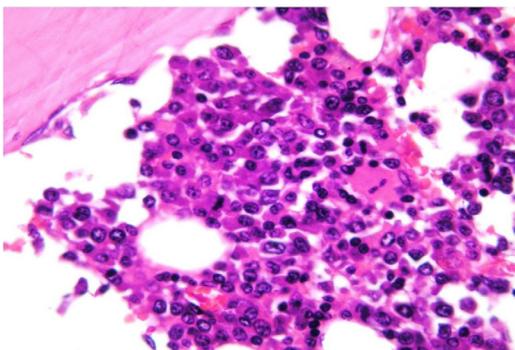


Figura 4: H/E 40x: infiltración de médula ósea por células linfoides de apariencia linfoplasmocítica

Además, a nivel de ciego, se puso de manifiesto una lesión tumoral ulverovegetante, friable, de 45mm de diámetro que obstruía la luz colónica en un 70%, infiltraba la pared y se encontraba casi en contacto con la válvula ileocecal.

Microscópicamente correspondió a un adenocarcinoma moderadamente diferenciado con extensión a subserosa (figura 5). En los cortes seriados de hígado, se reconocieron dos lesiones nodulares pardoblanquecinas, la mayor de 30mm, catalogadas como metástasis de adenocarcinoma colónico.

Los eventos finales fueron: bronconeumonía aguda bilateral, edema agudo de pulmón, síndrome de distrés respiratorio agudo e isquemia miocárdica.

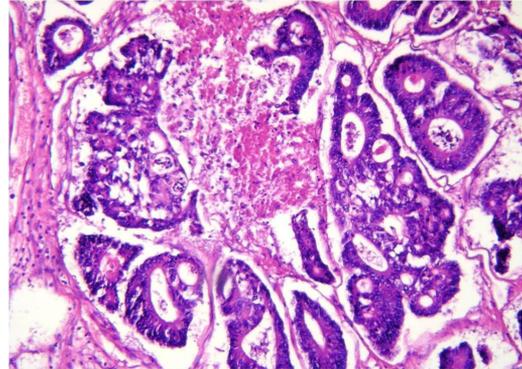


Figura 5: H/E 20x: infiltración de pared colónica por adenocarcinoma moderadamente diferenciado

Discusión

La xantomatosis plana difusa es una entidad inusual que suele afectar la piel. Fue inicialmente descrita en el año 1962 por Altam y Winkelmann como xantoma plano difuso normolipémico.¹

Suele presentarse en pacientes adultos en la edad media de la vida, con una edad entre los 50 a 60 años, sin predilección de género.^{1,2}

Clínicamente se caracteriza por la presencia de múltiples máculas o pápulas pardoamarillentas diseminadas, de crecimiento lento, que evolucionan a placas ligeramente sobreelevadas que pueden afectar cualquier parte de la superficie corporal, especialmente cabeza, cuello y tronco superior. En el caso reportado, se evidencian múltiples lesiones compatibles con predominio en dorso, cuello y extremidades. La lesión mayor se encontraba en la región lumbar baja y presentaba el aspecto de una gran placa pardoamarillenta infiltrada de bordes mal definidos.^{1,2,3}

La afectación de mucosas se ha reportado, con compromiso de mucosa ocular, faríngea, larín-

gea y bronquial. Las manifestaciones extracutáneas son menos frecuentes compromiso de válvula aórtica, músculos y tendones, huesos, sistema hepatobiliar, sistema nervioso central, nervios periféricos e hipófisis. Se ha reportado un 40% de casos con diabetes insípida debido a la acumulación de células xantomatosas en la hipófisis. En nuestro caso se evidenció un extenso compromiso de piel así como de tejidos internos como serosas, cápsula hepática, tracto gastrointestinal, corazón y mucosa vesical.^{4,5,6,7}

Su etiopatogenia es desconocida. Una de las teorías se refiere a la formación de un complejo lipoproteína-paraproteína que sería fagocitada por histiocitos. Aunque en los últimos años, se ha postulado que podría ser una xantomatosis derivada de una histiocitosis dentro del espectro de las histiocitosis tipo II no Langerhans, cuya célula de origen serían células dendríticas de la dermis, clasificada actualmente por la Histiocyte Society desde 1997.^{1,2,8,9}

Suele tener un curso indolente y benigno, aunque se han reportado casos con evolución tórpida dado el compromiso sistémico.^{3,5,6}

Se ha clasificado de la siguiente manera: (1) xantoma plano difuso asociado a trastornos hematológicos, el más frecuente; (2) xantoma plano difuso en relación con enfermedades cuya asociación parece meramente casual; (3) xantoma plano difuso que aparece tras daño de la piel; (4) xantoma plano difuso en relación con aumento de lípidos en suero o secundario a cirrosis biliar o hepatopatía obstructiva y (5) xantoma plano difuso esencial si no se encuentra patología asociada.³

Al examen histopatológico suele observarse infiltración difusa de dermis superficial y profunda por células con núcleo oval y vesicular de citoplasma amplio y vacuolado con disposición perivascular, perianexial y perineural, junto con macrófagos, ocasionales células gigantes de tipo cuerpo extraño y algunos eosinófilos. También puede observarse depósito de hemosiderina y elastofagocitosis. La epidermis suele estar adelgazada. Las células tumorales son positivas para CD68 y negativas para S100 y CD1a.^{1,2}

El principal diagnóstico diferencial es con los otros subtipos de histiocitosis, sobre todo con

la histiocitosis de Langerhans, cuyo origen es la célula de Langerhans. Desde el punto de vista morfológico, el patrón de compromiso de la dermis en este tipo de histiocitosis es en banda y las células presentan un núcleo reniforme. El perfil inmunohistoquímico es diferente, con expresión de S100 y CD1a.^{1,2,10}

Su asociación con enfermedades hematológicas fue descrita en el año 1966 por Lynch y Winkelmann, principalmente con gammapatías monoclonales de significado incierto y mieloma múltiple. Existen reportes de casos en los que se ha asociado dicha entidad con leucemia mielomonocítica crónica y leucemia linfática crónica. Dicha asociación se presenta en el 20% de los casos. Se ha reportado que mientras mayor número de lesiones exista y mayor tiempo de evolución tengan las mismas, se incrementa el riesgo de padecer una enfermedad hematológica. En este caso, se presenta junto a un linfoma linfoplasmácito (LPL), que corresponde sólo al 2% de los procesos linfoproliferativos, de estirpe B y que suele comprometer la médula ósea con baja frecuencia de extensión nodal o extranodal. Forma parte de las gammapatías monoclonales ya que es frecuente la presencia de paraproteína M con restricción de expresión de cadena ligera. Esto es debido a la que la célula de origen postulada sería un linfocito B post-germinal con diferenciación a célula plasmática. Además, el 30% de los casos se acompaña de macroglobulinemia de Waldenström y el 20%, de crioglobulinemia. Suele presentar un curso indolente con una supervivencia de entre 5 a 10 años. En este caso, dicho proceso linfoproliferativo impresiona tener una evolución solapada y lenta, con confinamiento a la médula ósea. No se puede conocer con exactitud el momento en que se produjo la transformación neoplásica de las células B desde MGUS a LPL durante los 16 años de evolución de la misma.^{3,7,11,12,13,14}

Su asociación con tumores sólidos ha sido descrita con escasa frecuencia. En 2003, Broeshart y cols. describieron un caso que se presentó junto a un adenocarcinoma de recto. En el presente reporte, se describe la coexistencia de un adenocarcinoma de ciego en estadio avanzado con metástasis hepáticas, siendo probablemente la causa desencadenante de la

muerte.¹⁵

La xantomatosis plana diseminada es una enfermedad inusual. En este caso, se destaca el extenso compromiso de órganos internos. Además, se debe conocer su asociación con gammopatías monoclonales y, con menor frecuencia, con la presencia de tumores sólidos. Por eso es importante reconocer esta entidad y realizar un seguimiento adecuado debido a la posibilidad de desarrollar una neoplasia asociada.

Bibliografía

1. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH. *McKee's Pathology of the skin*. 3edn. Elsevier Mosby. London. 2005:1357-1495.
2. Weedon D. *Weedon's Skin Pathology*. 3edn. Churchill Livingstone/Elsevier. Philadelphia. 2010:1057-93.
3. Peón Currás, G; Fonseca Moretón, A; Veiga Codesido, C; Gómez Domínguez, J M. Xantoma plano difuso asociado a gammopatía monoclonal, crioglobulinemia e hipocomplementemia. *Actas Dermosifiliogr*. 2001;92(3):97-100.
4. Tietge UJ, Maschek H, Schneider A, Gawehn AE, Wagner S, Manns MP, et al. Xanthoma disseminatum with marked mucocutaneous involvement. *Dtsch Med Wochenschr*. 1998;123(45):1337-42.
5. Davies CW, Marren P, Juniper MC, Gray W, Wojnorowska F, Benson MK. Xanthoma disseminatum with respiratory tract involvement and fatal outcome. *Thorax*. 2000;55(2):170-2.
6. Knobler RM, Neumann RA, Gebhart W, Radaskiewicz T, Ferenci P; Widhalm K. Xanthoma disseminatum with progressive involvement of the central nervous and hepatobiliary systems. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:341-6.
7. Lazrak K, Mchet MC, Forest JL, Mchet L, Lorette G, Pasquiou C. Disseminated xanthosiderohistiocytosis with cardiac involvement and monoclonal gammopathy. *Ann Dermatol Venereol*. 1993;120(12):904-6.
8. Trébol I, Acebo E, Eguino P, Gardeazabal J, Díaz-Pérez JL. Placas amarillentas en tronco y flexuras axilares. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96(2):124-6.
9. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. *Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol*. 1997; 29(3):157-166.
10. Zelger B, Cerio R, Orchard G, Fritsch P, Wilson-Jones E. Histologic and immunohistochemical study comparing xanthoma disseminatum and histiocytosis X *Arch Dermatol*. 1992;128:1207-12.
11. Gómez Centeno P, García Costa A, Rodríguez López JA, Álvarez López J, Cabo Gómez F, Kim KJ et al. Diffuse plane xanthoma in a patient with chronic myeloid leukemia. *J Dermatol*. 2004;31:503-5.
12. Maxit MJ, Paz RA. Diffuse plane xanthoma with arthritis, serositis, erythema nodosum, vasculitis and myelomonocytic leukemia. Description of a case with autopsy. *Medicina (B Aires)*. 2001;61(2):187-90.
13. Segner S, Theate I, Poiré X, Tennstedt D, Marot L, Caers J. Diffuse xanthomatosis as a presenting feature of multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2010;84(5):460-1.
14. Stockman A, Delanghe J, Geerts ML, Naeyaert JM. Diffuse plane normolipaemic xanthomatosis in a patient with chronic lymphatic leukaemia and monoclonal gammopathy. *Dermatology*. 2002;204:351-4.
15. Broeshart JH, Prens EP, Habets WJ, de Bruijckere LM. Normolipemic plane xanthoma associated with adenocarcinoma and severe itch. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):119-22.