

11212

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO SERVICIO DE DERMATOPATOLOGIA ORGANISMO DECENTRALIZADO

23

ESTUDIO CLINICO PATOLOGICO DEL XANTOGRANULOMA JUVENIL

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE

DERMATOPATOLOGIA

PRESENTA:

MARIN HERNANDEZ EDUARDO

ASESORES: DRA. PATRICIA MERCADILLO PEREZ

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

ORGANISMO DECENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F.

200



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO

ESTUDIO CLINICO-PATOLOGICO DEL XANTOGRANULOMA JUVENIL.

AUTORES

Marín Hernández Eduardo*

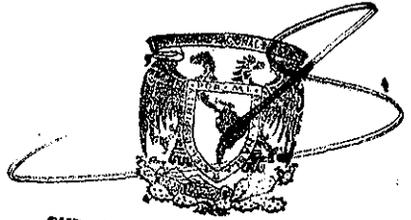
Mercadillo Pérez Patricia **.

- **Residente de segundo año de la Especialización en Dermatopatología**

**** Jefe del Servicio de Dermatopatología. Profesora Titular del Curso
Universitario de Especialización en Dermatopatología.**

SERVICIO

Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México.



DR. EDUARDO DE ANDA BECERRIL
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Director de Enseñanza
Hospital General de México
Organismo Descentralizado

DRA. PATRICIA MERCADILLO PEREZ

Directora de Tesis y Profesora Titular del
Curso de Especialización en Dermatopatología
Jefe del Servicio de Dermatopatología
Hospital General de México
Organismo Descentralizado

COLABORADORES DE TESIS

DR. RAFAEL ANDRADE MALABEHAR

Consultor Técnico

Servicio de Dermatopatología

Hospital General de México

Organismo Descentralizado

TABLA DE CONTENIDO

RUBRICAS.....	III
COLABORADORES.....	IV
CONTENIDO.....	V
INDICE GENERAL.....	VI
RESUMEN.....	IX
INDICE DE ILUSTRACIONES.....	X
AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.....	XI

INDICE GENERAL

CAPITULO 1

INTRODUCCION

1.1 Generalidades	1
1.2 Epidemiología.....	2
1.3 Histogénesis y Patogénesis.....	3
1.4 Manifestaciones clínicas.....	5
1.5 Histopatología.....	11
1.6 Ultraestructura e Inmunohistoquímica.....	12
1.7 Diagnóstico diferencial.....	13
1.8 Pronóstico.....	15
1.9 Tratamiento.....	16

CAPITULO 2

DESARROLLO DEL ESTUDIO

2.1 Justificación.....	17
2.2 Planteamiento del problema.....	17
2.3 Objetivo.....	18
2.4 Material y Métodos.....	18
2.4.1 Diseño del estudio.....	18
2.4.2 Universo de trabajo.....	18
2.4.3 Variables.....	18
2.4.4 Selección de la muestra.....	19
2.4.5 Procedimiento.....	19
2.4.6 Análisis estadístico.....	19
2.4.7 Consideraciones éticas.....	20
2.4.8 Recursos para el estudio.....	20
2.5 Resultados.....	21
2.5.1 Características generales de los casos.....	21
2.5.2 Cambios histopatológicos de lesiones únicas.....	23
2.5.3 Cambios histopatológicos de lesiones múltiples.....	24

CAPITULO 3

DISCUSION Y CONCLUSIONES

3.1 Discusión.....25

3.2 Conclusiones.....30

BIBLIOGRAFIA.....44

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESUMEN

El xantogranuloma juvenil(XGJ) ocurrió en neonatos y niños, se caracteriza por la aparición de uno o mas nódulos, que preferentemente se localizan en cabeza, cuello o extremidades. La histopatología se caracteriza por la presencia de una proliferación de histiocitos con aspecto xantomatoso bien diferenciados con raras mitosis; un hallazgo importante es la presencia de células gigantes multinucleadas de tipo Touton); se acompañan usualmente se células inflamatorias (predominantemente de eosinofilos). En la microscopía electrónica (ME) se confirma que muchas de las células son de tipo histiocítico y que contienen partículas lipídicas, lisosomas y cuerpos de inclusión con aspecto de coma. El pronóstico de esta dermatosis es excelente en todos los casos.

El objetivo de nuestro estudio fue conocer la incidencia, y las características tanto clínicas como histológicas del xantogranuloma juvenil en nuestro medio. Se estudiaron todos los casos diagnosticados como xantogranuloma juvenil en el servicio de Dermatopatología durante un periodo de 25 años. Encontramos un total de 32 casos bajo el diagnóstico de XGJ, todos de pacientes diferentes de un total de 32,659 pacientes registrados, con una incidencia de 0.097%. El grupo etario mas afectado fue el de los 5 a los 14 años con 12 casos(37%). Del total 24 presentaron lesiones solitarias o únicas; el sitio anatómico principalmente afectado fue la cabeza con 9 casos, 8 pacientes con lesiones múltiples con afección de cabeza, tronco y extremidades. Se observó el tipo nodular en el 81.26% de los casos y se encontraron 6 lesiones macronodulares la mayor de 8 cms localizada en el hombro. No hubo lesiones o datos sugestivos de afectación sistémica. En cuanto a los hallazgos histopatológicos en las lesiones únicas los hallazgos clásicos como los histiocitos xantomatosos, vacuolados y las células de Touton predominaron, observamos aplanamiento con afilamiento de los procesos interpapilares; mientras en las múltiples estas células fueron escasas y la epidermis presentaba acantosis discreta. Hallazgo inespecificos identificados en este estudio fue la presencia de células disqueratósicas aisladas(cerca del 85%), eritrocitos en la epidermis, melanófagos y extravasación de eritrocitos(75%). Se concluye que hace falta una mayor experiencia clínica, descartar lesiones extracutáneas y seguimiento de los casos y la posibilidad de realizar otros estudios especializados en búsqueda de mas respuestas para la etiopatogénesis del XGJ.

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1 Clasificación de las histiocitosis.....	32
Tabla 2 Manifestaciones clínicas.....	32
Tabla 3 Grupos etarios.....	33
Tabla 4 Localización anatómica y regiones poco usuales.....	33
Tabla 5 Hallazgos histopatológicos en la epidermis.....	34
Tabla 6 Hallazgos histopatológicos en la dermis.....	35

FIGURAS

Figura 1 Características morfológicas del histiocito y las células gigantes.....	36
Figura 2 Fotos clínicas de xantogranuloma juvenil.....	37
Figura 3 Cambios epidérmicos. Acanthosis.....	38
Figura 4 Hallazgos epidérmicos. Célis disqueratósicas y eritrocitos.....	39
Figura 5 Células gigantes de tipo Touton y de tipo cuerpo extraño.....	40
Figura 6 Extensión profunda hasta músculo y patrón estoriforme.....	41
Figura 7 Células de tipo Touton y eritrocitos extravasados.....	42
Figura 8 Cambios de lesiones múltiples.....	43

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A Dios

Te amó, Señor. Gracias por permanecer aquí a mi lado, junto a mi corazón escuchando mis latidos. Gracias por ser extensión de mi oído, la verdad de mi lengua y por permitir que mi paso tiemble pero no se doble

A mi Padre y Madre

Por ser el pilar que permitió que mi enredadera creciera y alcanzara un rayito de la luz de su vida.

A mi Hermano Israel

Aun quedan mil batallas por librar, tú eres mi gran apoyo, eres un Caballero. Cuenta conmigo para todo lo que desees. Recuerda que el caballero de la luz conoce la inmensidad de su fuerza, y no lucha con quién no merece el honor de un combate.

A Martha

Gracias, por los mil y un gestos de amor que he recibido de tu parte; por permitirme compartir sueños, realidades, angustias y triunfos, por todos los instantes cálidos, los abrazos y besos, los pensamientos, que me han acompañado a lo largo de este tiempo. Te amo.

A la Dra. Mercadillo

Gracias por enseñarme compartir una parte de su conocimiento profesional y de la vida.

Al Dr. Andrade

"Ver al microscopio con los ojos del experto clínico y ver al paciente con los ojos del microscopista"

A los compañeros, familiares y amigos situados alrededor de esta historia, Ana Elena, Francisco R, Luis M, Sigfried y Haggen, por todas sus muestras de comprensión, cariño y actitud positiva ante la vida diaria.

A los técnicos - Christy, Raúl y Alejandro - así como a las secretarias - Gaby, Irene y Magaly - y en especial a Mary Lucas por todo, todo lo que en su momento aportaron a mi vida personal y profesional.

El Señor ya tiene parte de tu sendero dibujado, es cuestión que decidas que tan fuerte y decidido es tu paso para llegar y modificar durante el transcurso del tiempo tu destino.

CAPITULO 1

INTRODUCCION

1.1 GENERALIDADES

DEFINICION

El xantogranuloma juvenil (XGJ) ha sido considerado como un grupo heterogéneo de histiocitosis de células no-Langerhans que son caracterizadas por proliferaciones benignas de células histiocíticas en la ausencia de cualquier estímulo conocido(1,2); de evolución autolimitada, que se presenta en infantes, niños y ocasionalmente en adultos, caracterizado clínicamente por lesiones papulonodulares amarillentas localizadas en la piel y otros órganos e histológicamente consiste en un infiltrado de histiocitos con un grado progresivo de lipidización en ausencia de enfermedades metabólicas (3,4).

HISTORIA

El primer caso de xantogranuloma juvenil fue reportado por Adamson en 1905, bajo el nombre de *xantoma congénito múltiple*. Mc Donagh describió un caso en 1909 y una serie de cinco casos en 1912, quién consideró que esta enfermedad tenía un origen endotelial y acuña él termino de *nevoxantoendotelioma*. En 1936

Seneer y Caro reconocieron la naturaleza xantomatosa de la lesión y prefirieron denominarlo *xantoma juvenil*, que fue una sugerencia de Artz en 1919(5). Helwig y Hackney demostraron que estas lesiones no tenían relación a células nevicas o endoteliales y propusieron el nombre de *xantogranuloma juvenil* sobre la base de los hallazgos histológicos de histiocitos cargados de lípidos y células gigantes(6) y Karl Touton describió la célula gigante de tipo Touton, que es un hallazgo histológico importante del XGJ(7). En 1937 Lamb y Lain reportaron el primer caso de XGJ con afección pulmonar(5); desde entonces existen varios reportes de XGJ con afectación extracutánea; lesiones oftálmicas fueron observadas por vez primera en 1949 y Crocker describió un niño con una lesión en el paladar duro en 1951, pero el primer reporte documentado de una lesión intraoral de XGJ no fue hecho sino hasta 1974. Aunque la enfermedad ocurre principalmente en niños, la afección a adultos ha sido reportada desde 1963(5,8).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

El xantogranuloma juvenil es la forma mas común de histiocitosis de células no Langerhans(HCnL) (ver tabla 1). La incidencia real del XGJ es desconocida, pero puede ser alta, ya que el XGJ generalmente ocurre principalmente en una etapa temprana de la vida, como una lesión solitaria, con regresión espontánea después de varios años y frecuentemente es valorada como una lesión inocente o benigna(5,3). La serie más larga ha sido la de Caputo et al. con 109 casos en 20 años, aunque en esta revisión solo fue mencionado el número de casos sin

establecer más características. El XGJ comúnmente aparece en los primeros 6 a 12 meses de vida(2); otros estudios reportan que del 5 hasta el 30% de las lesiones aparecen al nacimiento (2,9,10);y el 40 al 70% de los casos aparecen durante el primer año de vida(2,9). Sin embargo pese al termino de *xantogranuloma juvenil*, se han observado lesiones que inician en la edad adulta con un pico de incidencia entre la segunda y la tercera décadas de la vida, el paciente de mayor edad reportado con diagnóstico de xantogranuloma fue de 80 años(11). No se han observado casos familiares(2,5). Un predominio discreto por el sexo masculino en la etapa de la infancia ha sido estimado con una relación 1.5:1(12); no obstante en los pacientes adultos no existe predilección por algún sexo(11,13). El XGJ afecta a todas las razas, pero se reportan con menos frecuencia en la raza negra, en una serie se encontró que ocurre 10 veces mas frecuente en blancos que en negros(3,6,13).

1.3 HISTOGENESIS Y PATOGENESIS

HISTOGENESIS

Hasta hace pocos años la histogénesis del XGJ era sujeta de especulaciones, y no fue sino hasta el momento de encontrar el factor XIIIa, que es expresado principalmente por los dendrocitos dérmicos, como un hallazgo consistente en la inmunohistoquímica de este desorden proliferativo(70). Sin embargo, se conoce que las células del XGJ expresan también CD1a, como las células de Langerhans,

pero a diferencia de estas últimas el XGJ es negativo para la proteína S-100 y no presenta gránulos de Birbeck en la microscopia electrónica. Con lo anterior se ha propuesto que las células indeterminadas dérmicas, que es la sospechosa de ser la precursora de las células de Langerhans, sea la célula origen del XGJ(34).

PATOGENESIS

La patogénesis de el XGJ es aun desconocida. Como en los histiocitomas de los primates reportados que han sido inducidos por virus(71), también podría ser que el XGJ se desarrollara en niños después de una infección; se han reportado casos aislados con esta posible etiología, Balfour reportó el caso de un niño con de 11 semanas de nacido quién presentó infección de la glándula parótida por citomegalovirus, desarrollando lesión de XGJ en la misma, sin manifestar mas cambios de este tipo cutáneos o extracutáneos(60). Rodriguez-Jurado y cols describieron un caso de un femenino de 2 años de edad, a quién inicialmente se le realizó el diagnóstico de histiocitosis cefálica benigna, bajo criterios clínicos, histológicos y de inmunohistoquímica(S-100 y CD1a negativos), y que después de un episodio de varicela, presento cambios clínicos, histopatológicos, histoquímicos y de microscopia electrónica que sugirieron progresión hacia XGJ(72). Las nuevas conexiones de la histogénesis del XGJ con las células indeterminadas dérmicas, sugieren un trastorno en el procesamiento de antígenos en las células histiocíticas de la piel lo que podría resultar en acumulación de material en estas células dando como resultado su apariencia xantomatosa; la deficiencia en la presentación de

ciertos antígenos podría ser el estímulo para la proliferación o acumulación de histiocitos , resultando en la aparición de histopatológica del XGJ(34). Los cambios en la vasculatura en las lesiones de XGJ, pueden ser secundarias a la proliferación histiocítica y el acumulamiento de lípidos pueden resultar en cambios anóxicos localizados dando otras alteraciones vasculares o bien a estímulos físicos, químicos o inmunológicos repetidos o con la suficiente intensidad para dañar la membrana basal vascular(62).

1.4 MANIFESTACIONES CLINICAS

CARACTERISTICAS CLINICAS

El xantogranuloma juvenil se caracteriza clínicamente por lesiones de tipo pápula o nódulos bien delimitados, de consistencia firme, usualmente su tamaño oscila de 0.5 a 2.0 cms de diámetro. En una fase temprana presenta una coloración rosa o roja con un tinte amarillento, pero con el tiempo adquiere un color amarillo-café y puede desarrollar ocasionalmente telangiectasias sobre su superficie(3,5,14). El inicio es abrupto, pero la aparición de nuevas lesiones puede continuar por años. Habitualmente es asintomático, aunque se ha descrito prurito(15); la ulceración y el sangrado son inusuales pero se pueden presentar(15,16,17). Se distinguen dos variedades clínicas de XGJ: la forma papular que se asocia más con un inicio en edades tempranas, y se caracteriza por múltiples lesiones, firmes, discretamente amarillas o rojizas o incluso lesiones papulonodulares de 2 a 5 mm de diámetro,

que se encuentran diseminadas de manera irregular en toda la superficie cutánea pero característicamente aparecen sobre la cara y piel cabelluda, de manera menos frecuente sobre el tronco y las zonas extensoras de las extremidades. Las lesiones de tipo nodular se caracterizan por ser una o pocas lesiones cuyo diámetro es entre los 10 y 20 mm(2,18).

Frecuentemente ambos tipos de lesiones coexisten. Las lesiones solitarias son encontradas en el 60 a 82% de los pacientes(9,13).

En cualquiera de las formas de XGJ, ya sea en niños o en adultos, el sitio de localización anatómico más común es la cabeza y el cuello, seguidos del tronco superior, las extremidades superiores y las extremidades inferiores(3,19).

La afección a mucosa oral es excepcional (8,20). Se presenta como un nódulo solitario bien definido, amarillento, de consistencia gomosa, de 2 a 15 mm de diámetro, que puede presentar ulceración o sangrado; usualmente se localiza en las caras laterales de la lengua y en la línea media del paladar duro (21). Se presenta después de los tres primeros años de edad, aunque se ha documentado un caso de XGJ oral congénito, y uno con lesiones múltiples(3,21)(ver tabla 2).

ASPECTOS CLINICOS POCO USUALES DEL XANTOGRANULOMA

La forma, localización, distribución y tamaño varían demasiado, dando como resultado formas clínicas inusuales de XGJ. Se han descrito pacientes con lesiones hiperqueratósicas o pediculadas(22). Ya se ha mencionado que la topografía habitual del XGJ es en cabeza, cuello y tronco superior; pero el XGJ

puede aparecer en cualquier sitio sobre la superficie corporal, incluyendo debajo de la uña, en el pene (23,24), sobre la piel adyacente al clítoris(25), el párpado(26), el escroto, los labios palmas y plantas(3,27) y los dedos(28). En la forma macronodular o gigante, los tumores son mayores a 2 cms; esta variedad ha sido observada sobre la escapula(29), hombro(30), tronco, fosa antecubital(16), piel cabelluda, muslo(22), párpado(23), nariz(22)(simulando una nariz de Cyrano hemangiomas) y mano(31). La lesión de mayor tamaño reportada fue de 10 x 5 cms y estaba localizada en la ingle(32); lesiones gigantes congénitas y múltiples se han reportado(22).

Otras manifestaciones clínicas excepcionales reportadas, parecido a una erupción liquenoide generalizada(27), con patrón reticulado, erupción maculopapular(28) y lesiones de localización simétrica en ambos lóbulos de oídos(33).

La frecuencia de XGJ con localización en tejidos blandos profundos ha sido estimada en menos del 5% de todos los casos(9), se caracterizan por ser lesiones bien limitadas, sin afección a la piel en la mayoría de los casos y no dolorosas(34), la localización ha sido mencionada en mano, cuello(9), la región paravertebral(35) y la espalda(34) y la piel cabelluda(36); estas lesiones habitualmente son asintomáticas, a menos que el espacio ocupado por el tumor produzca un deterioro de la funcionalidad anatómica.

XANTOGRANULOMA JUVENIL CON LOCALIZACION EXTRACUTANEA

Después de la piel, el ojo es el sitio que más frecuentemente presenta afección por lesiones de XGJ. En un estudio realizado por Chang y cols. observaron que la afección ocular en pacientes con XGJ cutáneo era del 0.3 al 0.5%. En contraste con cerca del 41% de pacientes con XGJ de localización ocular que presentaban lesiones cutáneas, que habitualmente son múltiples. En más del 45% de los casos con coexistencia de lesiones cutáneas y oftálmicas, las lesiones en la piel se desarrollan después de haberse presentado en el ojo, pero pueden preceder o aparecer simultáneamente (37). La edad de presentación de estas lesiones es alrededor de los dos años pero las lesiones en adultos se pueden presentar(13,38). Zimmerman reviso 52 pacientes con lesiones oftalmológicas detectando afección de la uvea en el 63%, estadificandolos de la siguiente manera: 1) tumor localizado o difuso en el iris; 2) glaucoma unilateral; 3) hifema espontáneo; 4) eritema con signos de uveitis y 5) heterocromía del iris congénita o adquirida (39).

El párpado es el segundo sitio en frecuencia que resulta afectado por el XGJ. La afección de la órbita es también inusual (40,41). Los reportes de la literatura identifican al pulmón en frecuencia después del ojo(6,42,43), seguido por el hígado(24,44). Las radiografías de lesiones de XGJ en pulmones muestran múltiples opacidades nodulares, que simulan metástasis(43,44). La hepatomegalia es la característica predominante cuando hay afección del hígado(24).

Otros sitios anatómicos extracutáneos que se han reportado son pericardio(42), miocardio(45), bazo(24), riñón(37,44), sistema nervioso central(24), gónadas(46), glándulas adrenales, huesos(37) y laringe(47). De los casos reportados la mayoría presentaron lesiones cutáneas, bien sea antes o concurrente con las anormalidades sistémicas; en todos los pacientes las lesiones fueron múltiples. Los síntomas de tumores viscerales son derivados del efecto de masa que producen, como disnea(45), convulsiones(24); ictericia; y dado que habitualmente se acompañan de lesiones múltiples, el diagnóstico es usualmente realizado, sin embargo se puede dificultar en las instancias sin lesiones de la piel.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

De manera diferente a otros desordenes xantomatosos, el XGJ no se ha asociado con anormalidades metabólicas, hiperlipidemia o diabetes insípida(11,42).

La asociación entre XGJ y anormalidades pigmentarias fue sugerida en 1960 por Marten y Sarkani(48). Ya se habían hecho reportes previos de XGJ y manchas café con leche(5), reportándose varios pacientes con XGJ, manchas café con leche y una familia con historia de Neurofibromatosis(NFB) tipo I(49,50). De hecho algunos autores encuentran una prevalencia alta de epilepsia en pacientes con XGJ y manchas café con leche(51). Otra asociación bien documentada es la del XGJ con leucemia en la niñez, comúnmente con la leucemia mieloide crónica juvenil(LMCJ), en la mayoría de los pacientes las lesiones de XGJ antecede o es notado al mismo tiempo que la leucemia es diagnosticada(52-54); las lesiones

habitualmente son múltiples(52), aunque ocasionalmente pueden ser solitarias(55), se han descrito lesiones oculares asociadas a NFB o LMCJ o a ambas, pero no se ha publicado artículos que hablen de afección visceral.

Existen varios reportes que mencionan la triple asociación entre XGJ, NFB, y LMCJ(12,56); en uno de ellos se observo que la presencia de NFB y XGJ tienen de 20 a 32 veces más riesgo para presentar una LMCJ que los pacientes que tienen únicamente NFB; existe un predominio por el sexo masculino en estas enfermedades y otra característica a tener en cuenta es la relación de historia familiar de NFB que fue más alta en pacientes con NFB y LMCJ (54,56,57).

La leucemia linfoblástica aguda con o sin NFB(58), leucemia monocítica y leucemia mielomonocítica juvenil(57) han sido reportadas como una asociación con XGJ.

Reportes aislados de otras condiciones observadas coexistiendo con XGJ son urticaria pigmentosa(25), enfermedad de Niemann-Pick(59), infección por citomegalovirus(60) y la ingestión de anticonceptivos orales(61), la existencia de una asociación real del XGJ y estas enfermedades es desconocida.

1.5 HISTOPATOLOGIA

El XGJ histologicamente se caracteriza por un denso, infiltrado histiocítico, bien delimitado, no encapsulado dentro de la dermis papilar sola o abarcando la dermis papilar y reticular. Extensión hacia el tejido adiposo, fascia, y el músculo periférico ocurre en cerca del 38% de los casos(32,62). La epidermis y las estructuras

anexiales no presentan cambios relevantes, pero la proliferación del tumor puede adelgazar o aplanar la epidermis y eventualmente ulcerarla. El Infiltrado celular incluye en diferentes proporciones histiocitos, células gigantes de tipo Touton, de tipo cuerpo extraño, linfocitos, eosinofilos y neutrofilos. Algunos autores han encontrado mastocitos(62). La principal célula encontrada es el histiocito, del que se han determinado 5 variedades, aunque frecuentemente se encuentra que comparte algunas características morfológicas; el **xantomatoso o espumoso** son células grandes, con un fino citoplasma de aspecto xantomatoso delimitado por una membrana celular bien formada, con núcleo redondo u oval, ocasionalmente en forma de riñón; el **vacuolado** de características similares al anterior, pero de tamaño menor, con uno o dos nucleolos prominentes y citoplasma vacuolado bien definido; una tercer variante parecida al histiocito vacuolado es el **fusiforme** , muchas de estas células presentan un grado leve de vacuolización y se encuentran dispuestos en un patrón estoriforme; un cuarto tipo son los denominados **puntiagudos**, son células con bordes angulosos o puntiagudos embebidos en una matriz fibrocolagenosa, se encuentran principalmente combinados con histiocitos **oncocíticos**, los cuales muestran un citoplasma ligeramente granular, homogéneo, eosinofílico de bordes netos. Las formas xantomatosas, vacuoladas y fusiformes son las principales dentro del XGJ y las puntiagudas y oncocíticas son mas fáciles de encontrar en el XGJ del adulto. La fusión de histiocitos mononucleares da como resultado células bi, tri, y/o multinucleadas; las células bi o trinucleadas forman un espectro continuo de la vía de desarrollo de las células gigantes multinucleadas. Las verdaderas células de

Touton son caracterizadas por una corona de núcleos que rodean un centro de citoplasma eosinofílico, mientras en la periferia muestra xantomatización; si los núcleos muestran una disposición anular o con distribución de media luna, corresponden a células gigantes de tipo Langhans; y en las células con una distribución irregular se denominaran células gigantes de tipo cuerpo extraño(ver figura 1). Las células de Touton predominan en el xantogranuloma juvenil y las otras formas es mas frecuente encontrarlas en las formas del adulto(63). La morfología de este infiltrado varía con la evolución clínica de la lesión En los primeros estadios muchos histiocitos muestran un bajo grado de lipidización y entremezclados con un escaso infiltrado inflamatorio. En las lesiones de mayor tiempo de evolución los histiocitos son xantomatosos, vacuolados y existe un mayor número de células inflamatorias, células gigantes y de tipo Touton características, aunque no son específicas y pueden estar ausentes(28,51,64,65). Se ha reportado la presencia de un patrón estoriforme (9,66) y en lesiones en involución fibrosis y proliferación de fibroblastos(64). Cuando se compararon las lesiones de xantogranuloma juvenil con la forma de presentación adulta no hubo diferencias significativas(15,67).

1.6 ULTRAESTRUCTURA E INMUNOHISTOQUIMICA

Ultraestructuralmente los histiocitos de lesiones recientes tienen un núcleo irregular y son ricos en pseudopodos, estructuras lisosomales y cuerpos densos(28,62). Cuerpos en forma de coma agrupados pueden ocasionalmente ser

observados pero los gránulos de Birbeck están ausentes(1,62,64). En las lesiones con mayor tiempo de evolución gotas lipídicas dentro del citoplasma son identificadas. No hay atipia celular y se encuentran mitosis raramente. Las células de Touton tienen escasas vacuolas de lípidos , y sus núcleos están interconectados por puentes delgados de material nuclear(8,62). El endotelio vascular puede estar muy edematoso, hasta el punto de la oclusión luminal, lo que sugiere daño celular; además se observó multilaminación de las membranas basales de los capilares que puede ser interpretada como una evidencia del intento de sintetizar material de la membrana basal en respuesta a estímulos recurrentes y de suficiente intensidad. Estos estímulos pueden ser de origen microbiano, físicos, químicos o inmunológicos(62).

La inmunohistoquímica es importante porque ayuda a establecer el perfil diagnóstico en variedades atípicas de XGJ y separar a esta entidad de otras histiocitosis no-Langerhansianas o de origen de célula de Langerhans y de lesiones fibrohistiocíticas. El infiltrado celular en el XGJ muestra positividad para HAM56, CD1a, vimentina y factor XIIIa(67,68); otros con resultados inconstantes son lisozima, alfa 1 quimiotripsina, alfa 1 antiquimiotripsina; y son negativas para proteína S-100 y Mac 387(9,51,69).

1.7 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En el diagnostico diferencial de XGJ, varios desordenes deben ser considerados por la similitud clínica o histopatológica. Las lesiones nodulares de la histiocitosis

de células de Langerhans(HCL) pueden clínicamente ser parecidas pero los hallazgos histológicos, inmunohistoquímicos y de microscopia electrónica ayudan a la diferenciación. La reticulohistiocitosis (enfermedad de Hashimoto-Pritzker), de evolución benigna y autolimitada, es considerada como parte del espectro de las HCL, las lesiones frecuentemente están ulceradas y presentan regresión rápida en 2 a 3 meses(no en años como el XGJ); además hasta el 20% de las células son positivas para S-100 y muestran gránulos de Birbeck(2). La histiocitosis cefálica benigna(HCB) en ocasiones puede ser imposible diferenciarla histologicamente de una forma temprana no lipidizada de XGJ, y algunos autores piensan que son parte del mismo espectro(30,73). Cuerpos en forma de coma y vesículas han sido vistas mediante microscopia electrónica(ME), inicialmente se pensó en que eran características de la HCB, pero han sido vistas en varios trastornos histiocíticos, incluyendo el XGJ. Sin embargo en la HCB las lesiones son planas, recuerdan verrugas planas, se encuentran principalmente en cabeza y cuello, afectan a niños y no hay lesiones en mucosas(68,72,73).El histiocitoma eruptivo generalizado afecta principalmente a los adultos; histologicamente no presenta granulomas y el infiltrado celular no muestra lipidización; en la ME se ha llegado a observar la presencia de cuerpos en forma de gusano. En cuanto al xantoma papular es una xantomatosis papular normolipémica, de presentación cutánea, distinguible del XGJ solo en los hallazgos histológicos, porque la ME y la evolución clínica pueden ser idénticas a las de un XGJ(2). Otro diagnóstico diferencial es el xantoma diseminado, que afecta principalmente a los adultos, es asociado con diabetes insípida y la afección a mucosas es característica(1,2). La

diferenciación histopatológica con el dermatofibroma con lipidización puede resultar difícil; sin embargo este rara vez presenta células de Touton, puede tener depósitos de hemosiderina y frecuentemente tiene una epidermis hiperplásica(64). Formas clínicas atípicas pueden simular lesiones de dermatofibroma, calcinosis cutis, queloides, tumores anexiales, quistes o queratoacantoma(63,67); el diagnóstico de estas instancias se basa en el examen histopatológico. Cuando el XGJ se localiza en tejidos profundos pueden ser confundida con tumores malignos como el rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma o fibrohistiocitoma maligno(74). El diagnóstico clínico de una masa ocular es difícil y considerando que los tumores mas frecuentes de la niñez se localizan a este nivel, el estudio histopatológico siempre es necesario para confirmar la naturaleza del proceso neoplásico(13). Las lesiones viscerales en el XGJ son capaces de simular un tumor maligno o benigno, sin embargo muchos pacientes presentan también lesiones cutáneas, en tales casos el diagnóstico no presentara gran dificultad(5).

1.8 PRONOSTICO

El xantogranuloma juvenil es una condición benigna que aparece en personas sin alteraciones físicas subyacentes, que usualmente presenta regresión espontánea en 3 a 6 años(10). En cerca de la mitad de los casos queda un área de hiperpigmentación, ligera atrofia o anetodermia. Se ha documentado recurrencia de lesiones después de una excisión parcial o completa (16). Las lesiones en adultos y en mucosas habitualmente no presentan regresión espontánea(10,13).

Cuando existe afección intraocular el riesgo de complicaciones es alto(13,55). La principal región afectada es la uvea, que puede producir hifema o glaucoma incontrolable; aunque la afectación de la zona posterior es rara, cuando se produce puede existir obliteración de la arteria y/o vena retiniana central y desprendimiento retiniano, que guía a pérdida de la visión(13).

Las lesiones extracutáneas pueden presentar también regresión espontánea como las de la piel(46). Existen reportes aislados con evolución fatal(75).

1.9 TRATAMIENTO

Por la naturaleza benigna y autolimitada de la enfermedad no se requiere tratamiento para las lesiones de la piel; aunque muchos pacientes han sido manejados mediante cirugía por razones cosméticas(5,10,68); sin embargo existen recurrencia en esta modalidad de tratamiento(16).

En las lesiones uveales el tratamiento temprano es necesario antes de tener complicaciones de glaucoma secundario o hemorragia de la cámara anterior, utilizándose esteroides tópicos, intralesionales y sistémicos de forma exitosa(76).

El tratamiento quirúrgico puede ser requerido en caso de hifema o glaucoma(77).

Las lesiones sistémicas no necesitan tratamiento a menos que por su localización interfieran con funciones vitales del individuo(46). La quimioterapia, radioterapia, ciclosporina han sido utilizados ocasionalmente(24,75). Tratamiento agresivos han sido realizados en épocas pasadas, lo que no esta justificado por la naturaleza del desorden, siendo recomendado el tratamiento conservador.

CAPITULO 2

DESARROLLO DEL ESTUDIO

2.1 JUSTIFICACION

Las histiocitosis son un grupo infrecuente pero importante de condiciones idiopáticas de la niñez que pueden afectar a la piel pero también tienen manifestaciones multisistémicas. La enfermedad sistémica histiocítica más común es la histiocitosis de células de Langerhans, que es encontrada en la literatura pediátrica con discusiones en su biología, manifestaciones clínicas, estadificación y tratamiento(78). En contraste, el xantogranuloma juvenil (XGJ), aparece esporádicamente en la literatura pediátrica general, pese al hecho de que el XGJ es una de las formas más frecuentes de histiocitosis no-Langerhans en niños, con una incidencia real desconocida. Aun cuando las características clínicas e histológicas ya han sido reportadas, en nuestro medio se desconoce su epidemiología y características clinico-patológicas, lo que nos motivo a realizar este estudio.

2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas e histológicas del xantogranuloma juvenil en un Centro Hospitalario de Concentración en México?

2.3 OBJETIVO

Conocer la frecuencia y las características clínicas e histológicas del xantogranuloma juvenil en nuestro medio.

2.4 MATERIAL Y METODOS

2.4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, revisión de casos y descriptivo.

2.4.2 UNIVERSO DE TRABAJO

MUESTRA: Se revisaran todos los casos con diagnóstico clínico confirmado o realizado mediante el estudio histopatológico de todos los casos de xantogranuloma juvenil registrados en los últimos 25 años en el Hospital General de México.

2.4.3 VARIABLES

INDEPENDIENTE: xantogranuloma juvenil

DEPENDIENTE: manifestaciones cutáneas e histológicas

2.4.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los casos que clínica y/o histológicamente correspondan al diagnóstico de xantogranuloma juvenil.

2.4.5 PROCEDIMIENTO

Se realizó un recuento de todas las biopsias en base a los archivos (reportes y laminillas) del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México en los últimos 25 años (1975 a 2000); de donde se separó las biopsias con diagnóstico de xantogranuloma juvenil, tomándose de la descripción dermatológica los datos clínicos como edad, evolución del padecimiento, localización, morfología, número y tamaño de las lesiones.

Las biopsias fueron examinadas en diferentes momentos por 2 o más dermatopatólogos. Con lo anterior se procedió a identificar los cambios histológicos de las lesiones.

2.4.6 ANALISIS ESTADISTICO

Se realizara un análisis descriptivo de frecuencia.

2.4.7 CONSIDERACIONES ETICAS

No se atenta contra la integridad de ninguno de los pacientes, y dado que es un estudio retrospectivo no se necesitara de su consentimiento.

2.4.8 RECURSOS PARA EL ESTUDIO

HUMANOS

Participaran médicos dermatopatólogos del Servicio de Dermatopatología.

MATERIALES

- Archivo de reportes y laminillas del Servicio de Dermatopatología
- Rollos fotograficos
- Microscopio.

2.5 RESULTADOS

2.5.1 CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS CASOS

En el período comprendido de 1° de enero de 1975 hasta el día 31 de diciembre del 2000 se encontraron un total de 32 biopsias de 32 pacientes diferentes con diagnóstico histopatológico de XGJ de un total de 32,659 pacientes durante este lapso de tiempo, lo que muestra que la incidencia en nuestra población es de 0.097%, y que corresponde al 0.228 de los tumores benignos (número total 13977 tumores benignos durante el mismo período).

En el rubro del género se observó un discreto predominio del sexo femenino con 18 mujeres y 14 varones, con una relación mujer-hombre de 1.26:1.

La edad osciló entre los 5 meses y los 41 años de edad con un promedio de 12.23 años; solo un paciente presentó lesión congénita (3.1%), antes del primer año 6 casos (18.7%), entre el primer y el cuarto año hubo 5 pacientes (15.6%), de los 5 a los 14 años se observaron 12 (37.5%), de los 15 a los 24 años solo 1 caso (3.1%), entre los 25 y los 34 años 4 casos (12.5%) y de los 35 a los 44 años 3 pacientes (9.3%) (ver tabla 3). El tiempo de evolución de las lesiones se identificó en 27 casos y fue desde 3 semanas hasta 11 años.

En los datos recolectados se encontró que 24 casos presentaron una sola lesión que correspondió al 75% y los restantes 8 presentaron lesiones múltiples. Siendo en el caso de las lesiones únicas la cabeza con 11 casos (45.8%) la más frecuente, seguida por el tronco con 9 casos (37.5%), posteriormente extremidades inferiores

y superiores con 2 casos(8.3%) cada uno. Las localizaciones inusuales dos casos en vulva al nivel de labios mayores, uno en axilas y dos en abdomen(ver tabla 4). En los XGJ múltiples se observaron en cabeza, tronco y extremidades en conjunto en 7 casos(87.5%). El tipo de lesión predominante fue la neoformación de aspecto nodular con 26 lesiones que corresponde al 81.25% del total(20 únicas y 6 múltiples) y los 6 faltantes correspondieron al tipo papular (4 únicos y 2 múltiples). El tamaño en diámetro de las lesiones nodulares fue desde 0.6cms hasta los 8 cms; encontrándose 6 casos de lesiones macronodulares(por arriba de los 2 cms) observándose 3 lesiones únicas y 3 múltiples, de estas últimas, 2 presentaban además lesiones papulares(2 casos). La de mayor tamaño era una lesión solitaria localizada sobre el hombro que medía 8 cms de diámetro.

En la descripción dermatológica las características mencionadas fueron las siguientes, lesiones localizadas a piel, cupuliformes, algunas con aspecto quístico, una de ellas con aspecto cicatrizal, y otra pediculada , firmes, con una coloración amarillenta, rojiza, café, de superficie lisa; en tres lesiones se describieron telangiectasias, y solo una presentaba erosión y costra.

El diagnóstico clínico de XGJ se realizó en 15 casos(46.87%), en los restantes los diagnósticos variaron desde angiofibroma, quiste epidermoide, nevo sebáceo, histiocitofibroma, nevo Spitz, granuloma telangiectásico por mencionar algunos.

2.5.2 CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS DE LESIONES UNICAS

Los hallazgos histopatológicos que predominaron en la epidermis de 24 casos de XGJ solitario o único fueron los siguientes: ortoqueratosis (58.3%) con paraqueratosis focal (29.1%), que se encontraban por arriba de aplanamiento de los procesos interpapilares limitados por acantosis marcada o por folículos pilosebáceos desplazados (58.3%), aplanamiento de los procesos interpapilares con alargamiento o afilamiento de los mismos(25%), acantosis marcada (16.6%) y necrosis parcial con costra(8.3%)(Ver fig. 3). Dentro de estos cambios se identificó células disqueratóticas aisladas (75 % casos), eritrocitos extravasados(12.5%), espongirosis y exocitosis (20.8%) e hiperpigmentación de la capa basal (37.5%)(ver fig. 4). En la dermis se encontró que el infiltrado histiocitario afectaba desde la porción superficial y media(25%) extendiéndose hasta la dermis profunda(70.8%) y en un caso entre las fibras de haces musculares(4.1%); este infiltrado estaba constituido principalmente por histiocitos espumosos(100%), vacuolados(95.8%), fusiformes (33.3%); además se observaron mitosis escasas (33.3%); la presencia de células gigantes de tipo Touton fue en los 24 casos (100%), en 3 de ellos eran escasas(12.5%); existían células gigantes de tipo cuerpo extraño (95.8%). Las células inflamatorias principales fueron los linfocitos(100%) seguidos de eosinófilos(62.5%), neutrófilos y plasmocitos escasos. Otros hallazgos encontrados fueron: el patrón estoriforme de la colágena(33.3%),vasos dilatados y congestionados(37.5%), extravasación de eritrocitos (75%), melanofagos (45.8%). (Ver tabla 5 y fig. 5,6,7)

2.5.3 CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS DE LESIONES MÚLTIPLES

En 8 casos de lesiones múltiples las características histopatológicas fueron las siguientes: ortoqueratosis (75%) con paraqueratosis focal(12.5%); acantosis discreta (50%), aplanamiento de los procesos interpapilares delimitada por acantosis o por folículos pilosebáceos(25%); se identificaron células disqueratósicas(37.5%), eritrocitos extravasados en la epidermis (25%) e hiperpigmentación de la capa basal(12.5%). Se observó afectación de la dermis papilar(25%) y media(75%); no se identificaron lesiones profundas. Histiocitos espumosos(62.5%) en escaso número(37.5%) e histiocitos vacuolados (100%) fueron observados. Las células de tipo Touton estuvieron presentes y fueron escasas (menos de 10 por 10 campos revisados en el 75%de los casos) y las células gigantes de tipo cuerpo extraño (37.5%). El infiltrado inflamatorio adyacente consistió en linfocitos (100%), eosinófilos(37.5%) y neutrófilos. La extravasación de eritrocitos(87.5%), melanófagos (37.5%), y la presencia de vasos dilatados y congestionados(25%) fueron otros de los hallazgos encontrados(ver tabla 6). (Ver fig. 8)

seguida del tronco con el 38%; lo anterior es compatible con lo reportado en la literatura, tanto en el punto del número de lesiones como en la localización anatómica(9,13)(ver tabla 4). En cuanto a las lesiones múltiples que se observaron en 8 casos (25%), observándose predominantemente (87.5%) en cabeza, tronco y extremidades(9).

En lo que respecta a la morfología de las lesiones en general se mencionó en la historia clínica dermatológica que todas estaban localizadas a la piel, cupuliformes, de aspecto papular o nodular, algunas con aspecto quístico, una de ellas con aspecto cicatrizal y otra pediculada, firmes, con una coloración amarilenta, rojiza, rojo-violacea o café, en tres se describieron telangiéctasias, superficie lisa; solo una mostró erosión y costra; las características previas ya han sido descritas, incluso la lesión pediculada(22).

Con respecto a características poco usuales del XGJ, cabe destacar que de las lesiones de tronco 7(77.7%) fueron en zonas poco frecuentes(5) y dos con afección del labio, todas ellas ya descritas en artículos previos(25,64, 51). El aspecto de una de las lesiones era cicatrizal, lo que no ha sido comentado en reportes previos(5). Se encontraron 6 casos de lesiones macronodulares, 3 de ellos lesiones solitarias y 3 múltiples, de estos últimos 2 presentaban también lesiones de tipo papular. La lesión de mayor tamaño fue descrita en el hombro y medía 8 cms de diámetro. La lesión de mayor tamaño reportada en la literatura midió 10 x 5 cms y se encontraba localizada en la ingle(30).

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, en este estudio los dividimos en dos rubros los epidérmicos y los dérmicos de las lesiones únicas y múltiples(ver tabla 5

y 6). Vale la pena mencionar que todos los diagnósticos se realizaron en base a la correlación clínico-patológica. En las lesiones únicas los cambios epidérmicos encontrados, aplanamiento de procesos interpapilares con alargamiento o afilamiento de los mismos, o limitado por acantosis marcada o la presencia de anexos desplazados se observó en la mayoría de las lesiones(91.6%), situación histológica ya descrita(9); pero observamos en 2 casos la presencia de acantosis moderada a marcada, cambio que para varios autores es pauta para agrupar la lesión dentro del dermatofibroma(9), solo que las dos lesiones se presentaron en un niño y un adolescente, situación que disminuye las posibilidades de una lesión fibrohistiocítica del tipo dermatofibroma(9,63). A diferencia de las lesiones múltiples en donde las lesiones presentaron acantosis discreta en el 50%; cuando la literatura no menciona diferencias entre algún tipo de presentación clínica(5,9,63). En nuestra serie algo que nos llamo la atención fue el hecho de encontrar células disqueratóicas aisladas en el 65,6% del total, hecho que antes no se había descrito(9,63,65); la espongirosis y exocitosis de algunos casos contribuiría a comprender el hallazgo de melanófagos en cerca del 44% de las lesiones; así mismo se identificó eritrocitos dentro de la epidermis en el 15.6% de todos los casos.

Los cambios dérmicos de las lesiones únicas presentaron una mayor celularidad y profundidad, con 75% de las lesiones abarcando todo el espesor de la dermis y un caso con infiltración entre los haces musculares, a diferencia de las lesiones múltiples en donde las lesiones no superaron la dermis media y el infiltrado por histiocitos era en menor proporción. Se encontró en todos los casos a histiocitos

espumosos, e histiocitos vacuolados y células gigantes de tipo Touton en la mayoría de los casos(93.7%), si bien en las lesiones múltiples independientemente de si eran únicas o múltiples, se observó que el infiltrado de histiocitos espumosos y de células gigantes de tipo Touton era escaso ; lo que podría deberse al tiempo de evolución (64,65). Se identificaron mitosis escasas en el 28% de los casos, dato que resulto mayor que los aportados en la literatura con el 12%(63). Las células inflamatorias identificadas fueron: linfocitos en los 32 casos revisados, eosinofilos en 18 y neutrofilos en 11, dató compatible con otras series(9,66).

El patrón estoriforme de la colágena se observó en 8 casos, todos de lesiones únicas; vasos dilatados y congestionados en 11 lesiones, predominando en las de tipo solitario; y extravasación de eritrocitos en 19 casos observados; Sonoda y cols. (9), describieron un considerable número de luces vasculares inconspicuas o poco relevantes entre las células tumorales y Gonzalez-Crussi (62) menciona que existe un daño constante a nivel de la membrana basal del capilar, lo que permitiría que en la tinción con hematoxilina y eosina las luces de los vasos fueran casi imperceptibles. Nuestra hipótesis acerca de la extravasación eritrocitaria observada no solo entre las células tumorales sino también entre los haces de colágeno es que pudiera ser debida a algún factor angiogénico para compensar una supuesta hipoxia del tejido(62).

El xantogranuloma juvenil es una enfermedad poco frecuente, con una baja incidencia, no solo en nuestra población sino a nivel mundial. El diagnóstico hecho

en el Servicio de Dermatopatología fue realizado en base a la correlación clínico-patológica; se hace énfasis en esta frase por que de esto depende la gran mayoría de los diagnósticos en Dermatología. Cuando el XGJ se presenta durante el primer año de vida, independientemente de su localización, las características clínicas clásicas son muy sugestivas del diagnóstico; el problema inicia cuando las lesiones aparecen en edades subsecuentes, como en nuestro estudio, en donde la mayoría de las lesiones fueron observadas por primera vez por un dermatólogo después de los 5 años, lo que ocasionó que en menos del 50% de los casos se sugiriera la probabilidad diagnóstica de un XGJ. Lo que sugiere que nos falta experiencia clínica en este tipo de lesiones. En cuanto a los hallazgos histopatológicos, fueron clásicos en la mayoría de las lesiones únicas, con la presencia de histiocitos espumosos, vacuolados, células gigantes de tipo Touton y de cuerpo extraño; en nuestro estudio encontramos otros hallazgos como células disqueratóticas, eritrocitos en la epidermis, acantosis marcada, melanófagos, eritrocitos extravasados en la dermis y en las lesiones múltiples la escasa celularidad de histiocitos espumosos y células de tipo Touton, que son básicas para el diagnóstico en la microscopia de luz, por lo que consideramos se debería realizar en un estudio subsecuente tinciones para inmunohistoquímica y de esta manera detallar estas características en este tipo de lesiones.

3.2 CONCLUSIONES

Con las observaciones ya enlistadas anteriormente, concluimos lo siguiente:

- a) La baja incidencia de esta enfermedad, puede ser explicada por la evolución natural de la enfermedad, puesto que presenta un pronóstico favorable e involucionan espontáneamente.
- b) Hace falta experiencia clínica en este tipo de lesiones; puesto que el planteamiento de la posibilidad diagnóstica de XGJ fue menor al 50% en esta serie.
- c) En el presente estudio no se encontró asociación con lesiones en mucosas, afectación ocular o de órganos internos; pero ante cualquier lesión de xantogranuloma juvenil, se debería realizar como protocolo una revisión dermatológica exhausta en búsqueda de otros signos; así como la valoración por el o los especialistas pertinentes para que ayudasen a identificar el menor dato clínico que sugiera un compromiso ocular y/o sistémico.
- d) Encontramos los hallazgos histopatológicos clásicos del XGJ en las lesiones únicas, histiocitos espumosos, vacuolados, células gigantes de tipo Touton.
- e) En las lesiones múltiples los cambios histopatológicos son bastante discretos, por lo que resaltamos la importancia de la correlación clínico-patológica, dado que ante una buena historia clínica, con detalle en la morfología, topografía, facilitan el diagnóstico dermatopatológico.

- f) Consideramos que hallazgos histológicos como células disqueratóicas, eritrocitos en epidermis, eritrocitos extravasados en la dermis, que en nuestras muestras fue frecuente encontrarles, en la histología de lesiones de XGJ subsecuentes se buscasen como cambio histológico que contribuya al diagnóstico de esta entidad.
- g) Nos parece quedan pendientes por realizar estudios inmunohistoquímica y búsqueda de cambios angiogénicos o medición de hipoxia celular y determinación de anticuerpos para virus bien sea en suero o en tejido que en este tipo de lesiones podrían ayudar a dilucidar su etiopatogenia.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 1. Clasificación de las Histiocitosis

Histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X)

- Enfermedad de Letterer-Siwe
- Enfermedad de Hand-Schuller-Christian
- Granuloma eosinofílico
- Enfermedad de Hashimoto-Pritzker

Histiocitosis de células no-Langerhans (histiocitosis no-X)

- Xantogranuloma juvenil
- Xantoma papular
- Xantogranuloma necrobiótico
- Histiocitosis cefálica benigna
- Xantoma diseminado
- Reticulohistiocitosis multicéntrica
- Histiocitoma progresivo nodular
- Histiocitoma eruptivo generalizado

Tomado de Hernández-Martín, et al. J Am Acad Derm 1997;36:355-67

Tabla 2. Manifestaciones clínicas

	Infancia	Adultos
Tipo de lesión	Múltiples, de tipo papulo-nodulares	Nodulos solitarios
Diámetro	2 a 5 mm	10 a 20 mm
Apariencia	Amarilla a rojiza u oscura	Translúcida, roja, superficie con telangiectasias
Localización	Piel, principalmente cara y Piel cabelluda, menos frecuente en tronco y superficies extensoras	Igual que la forma de la infancia
Afección extra-cutánea	Infrecuente, oftálmica	Rara. Principalmente Pulmonar, riñones, ovarios Pericardio, colon, huesos, leucemia granulocit. crónica

Tomado de Tanz W, et al. Pediatrics 1994;54:241-45

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 3. Grupos etarios

EDAD	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
0 A 12 MESES	6	18.75%
1 A 4 AÑOS	5	15.62%
5 A 14 AÑOS	12	37.5%
15 A 24 AÑOS	1	3.12%
25 A 34 AÑOS	4	12.5%
24 A 44 AÑOS	3	9.37%
TOTAL CASOS	32	100%

Tabla 4. Localización anatómica y regiones poco usuales

Localización Anatómica	Número de casos	Localización infrecuente
CABEZA		
Piel cabelluda	3	
Cara	8	
TRONCO	9	
		Abdomen 2
		Axilas 1
		Gluteos 2
		Vulva 2
EXTREMIDADES SUPERIORES	2	
EXTREMIDADES INFERIORES	2	
TOTAL	24	7

Tabla 5. Hallazgos histopatológicos en la epidermis

HALLAZGO HISTOPATOLOGICO	LESIONES UNICAS	LESIONES MULTIPLES
Ausencia de epidermis	--	1
Hiperqueratosis	--	--
Ortoqueratosis	14	6
Paraqueratosis focal	7	1
Aplanamiento de procesos interpapilares con alargamiento o afilamiento de los mismos	7	1
Aplanamiento de procesos interpapilares delimitados por acantosis marcada o por folículos pilosebáceos desplazados	15	2
Acantosis	2	4
Necrosis de la epidermis	2	--
Espangiosis y/o exocitosis	5	--
Células disqueratóticas	18	3
Eritrocitos en la epidermis	3	2
Hiperpigmentación de la capa basal	9	1
Total de casos	24	8

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 6. Hallazgos histopatológicos en la dermis

HALLAZGO HISTOPATOLOGICO	LESIONES UNICAS Número de casos	LESIONES MULTIPLES Número de casos
DERMIS superficial y media	6	2(papilar) 6
DERMIS superficial, media, profunda	17	--
Entre fibras musculares	1	--
Histiocitos espumosos	24	5 3(E)
Histiocitos vacuolados	23	8
Histiocitos fusiformes	9	--
Células de Touton	20 4(E)	6(E)
Células de Langhans	1	--
Células gigantes tipo cuerpo extraño	13	3
Mitosis	8	1
Linfocitos	24	8
Eosinofilos	15	3
Neutrofilos	9	2
Plasmocitos	7	--
Extravasación de eritrocitos	18	1
Hemosiderina	1	--
Melanofagos	11	3
Vasos dilatados	9	2(1 rph)
Patrón estoriforme	8	--
Total de casos	24	8

E- escasos; rph- rodados por histiocitos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

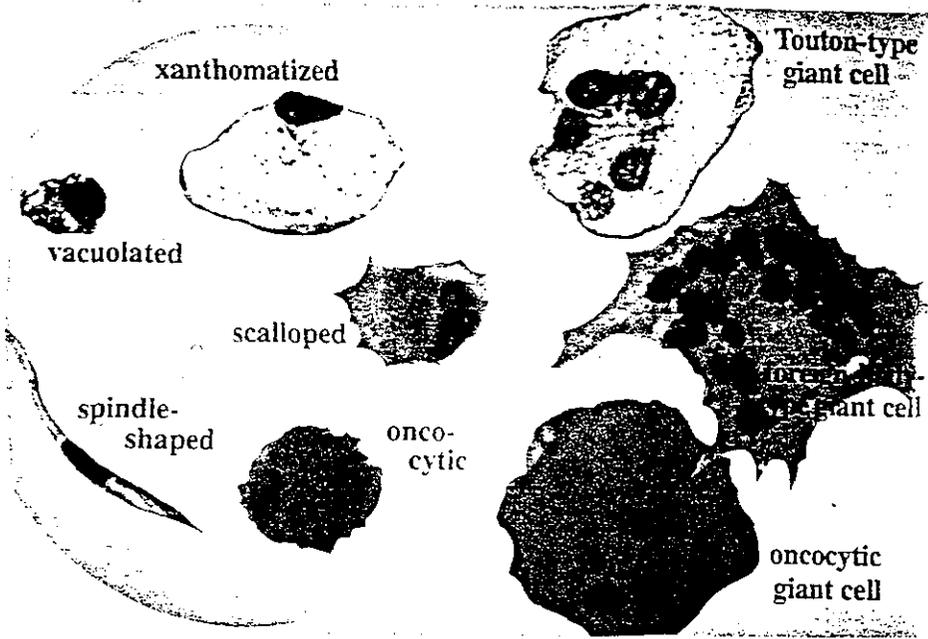
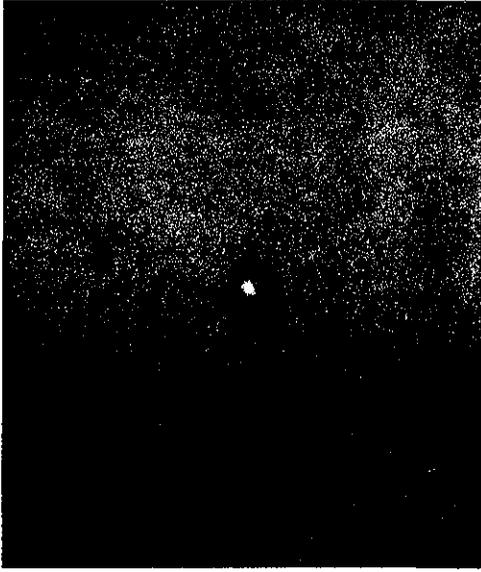
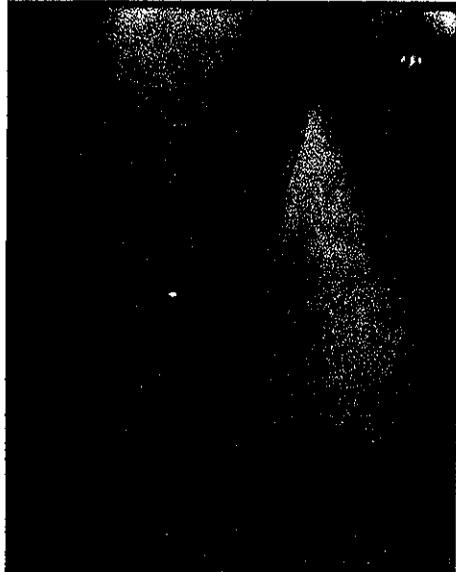


Fig. 1 Características morfológicas del histiocito y las células gigantes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



a

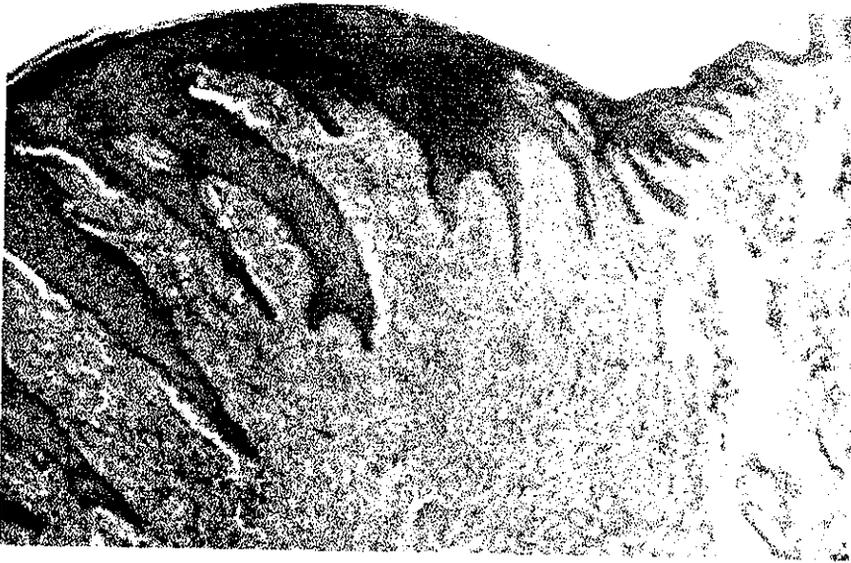


b

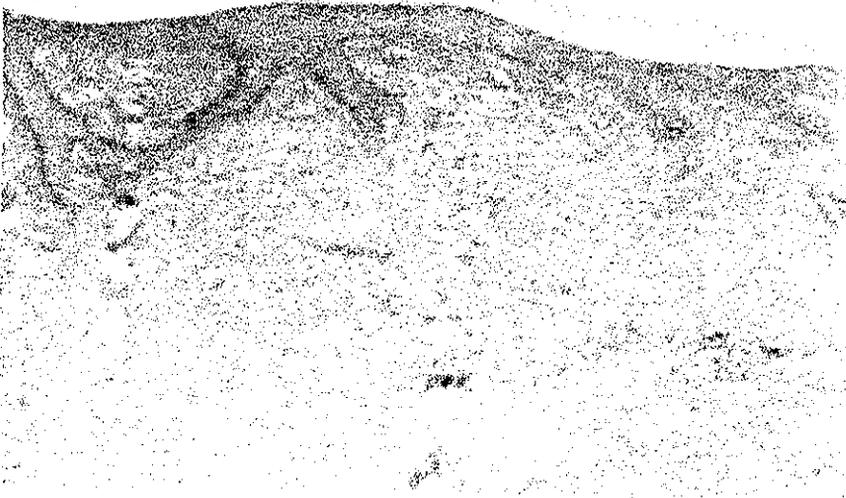


c

Fig 2. Xantogranuloma juvenil. Lesiones de aspecto nodular, cupuliformes, coloración rosado a rojizo con tinte amarillento . a) muslo, b) axila, c) mentón



a



b

Fig 3. Cambios epidérmicos. a) Acanthosis marcada. b) Aplanamiento con alargamiento de los procesos interpapilares e hiperpigmentación

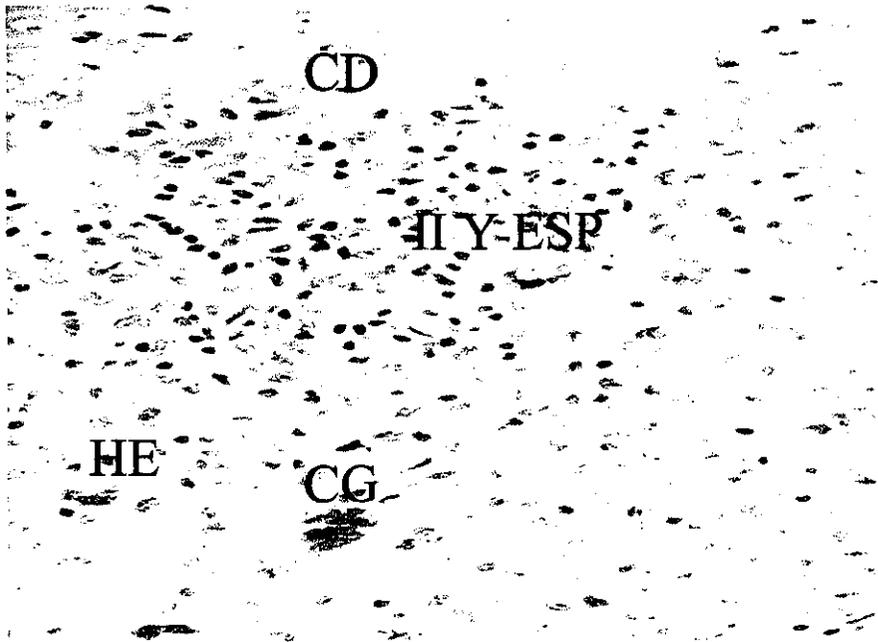
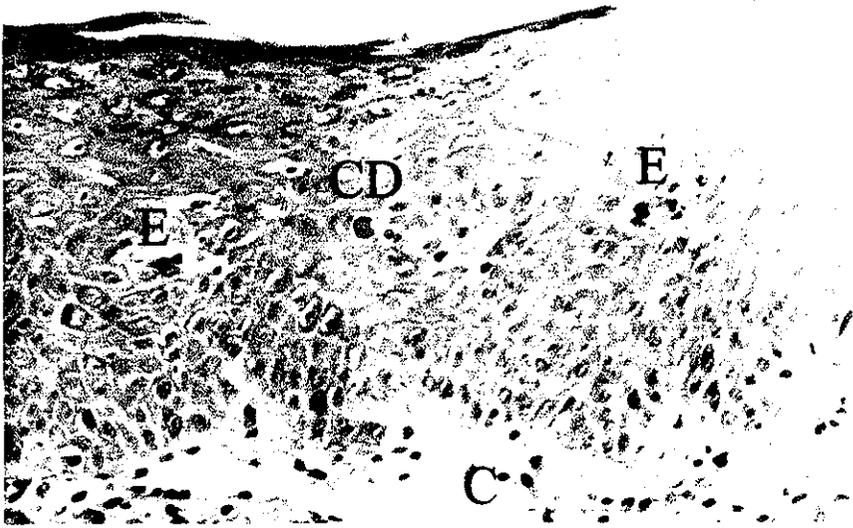


Fig 4. Hallazgos epidérmicos. CD-célula disqueratósica, CG-célula gigante HE-histiocito espumoso; II y ESP-infiltrado inflamatorio y espongiosis, E-Eritrocito

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

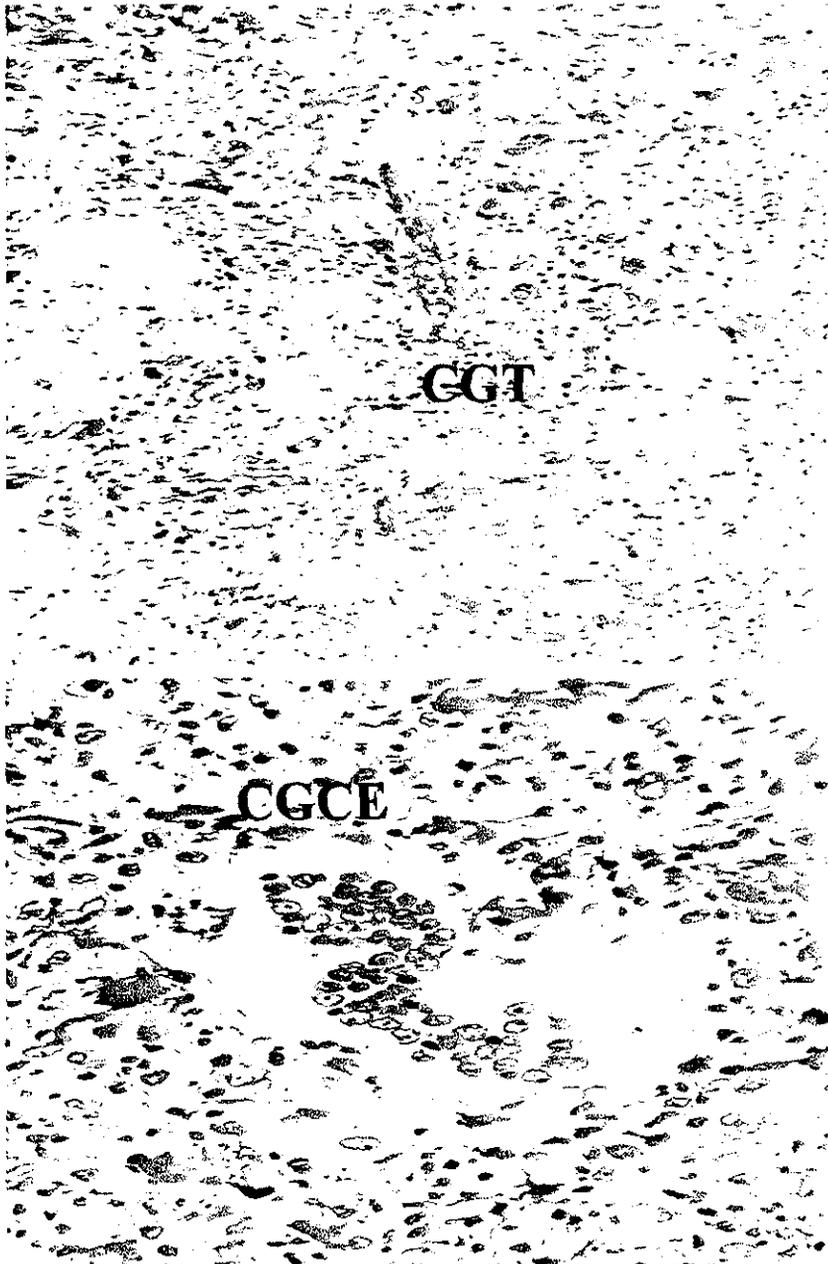


Fig 5. CGT- Células gigante de tipo Touton . CGCE- Célula de tipo cuerpo extraño. Rodeados por histiocitos espumosos e histiocitos vacuolados

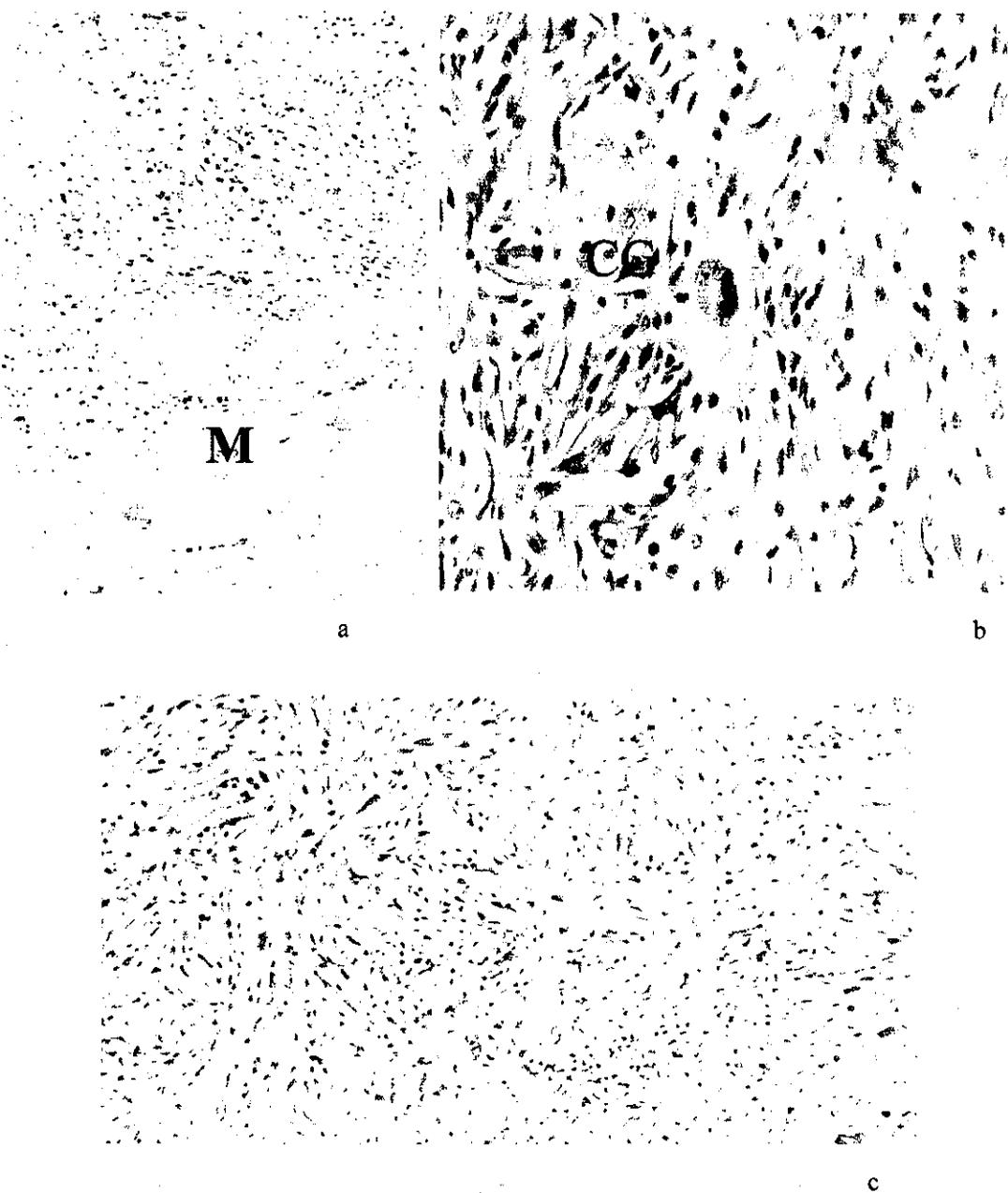


Fig 6. a) Extensión profunda hasta musculo(M).b) Célula gigante de tipo Touton entre haces de colageno con patrón estoriforme c) Patrón estoriforme

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

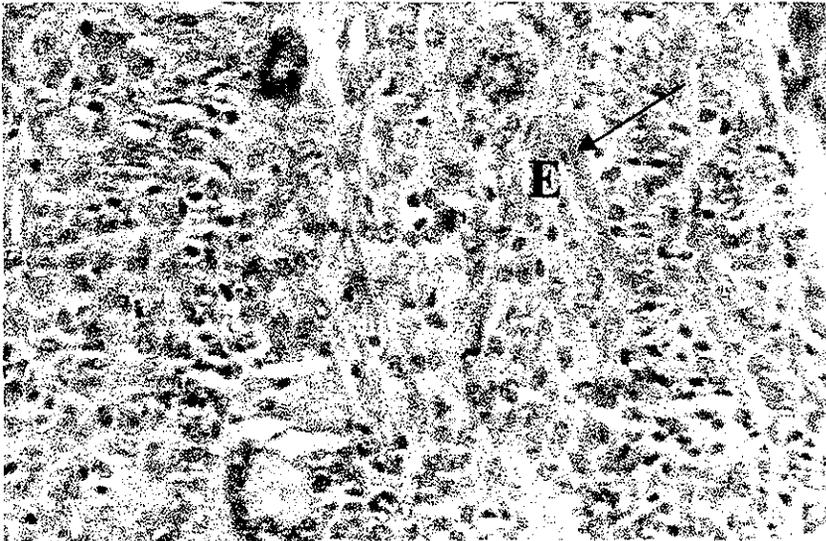
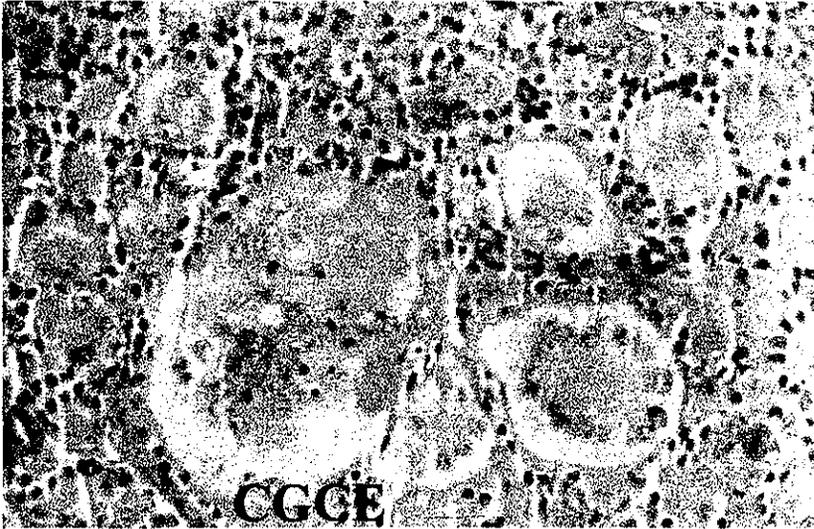


Fig. 7. Diferentes aspectos de células gigantes de tipo Touton y una de tipo cuerpo extraño. Abajo: células gigantes de tipo Touton, histiocitos espumosos, vacuolados y eritrocitos extravasados(E)

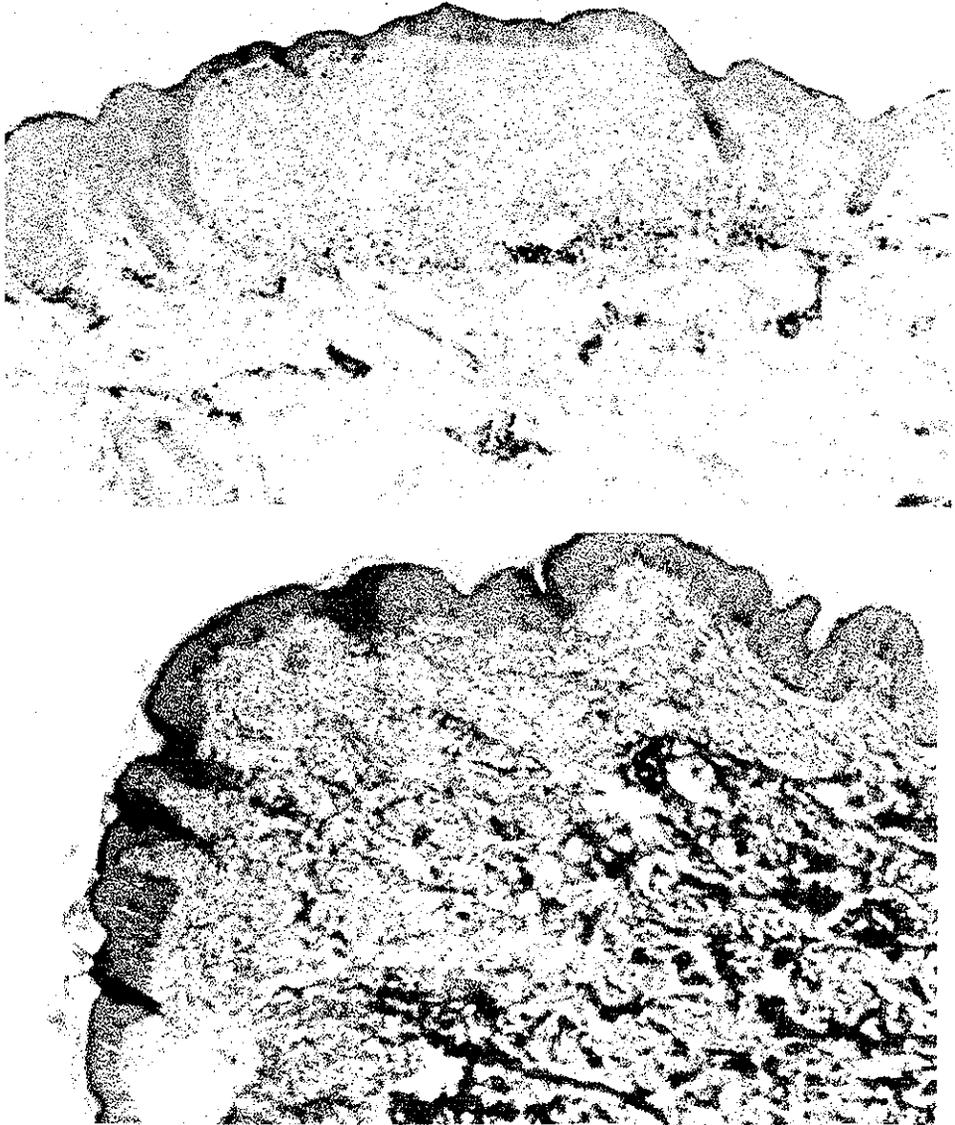


Fig. 8. Cambios epidérmicos en lesiones múltiples de xantogranuloma juvenil con zonas de acantosis discreta.



BIBLIOGRAFIA

1. Winkelmann RK. Cutaneous syndromes of non-X histiocytoses. Arch Dermatol 1981; 117:667-72.
2. Gianotti F, Caputo R. Histiocytic Syndromes: a review. J Am Acad Dermatol 1985; 13:383-404.
3. Freedberg I, Eisen A, Wolff K, et al. Dermatology in General Medicine. 5th. ed. Mc Graw-Hill, 1999:1892-94.
4. Morier P, Merot Y, Paccard D, et al. Juvenile chronic granulocytic leukemia, juvenile xanthogranulomas and neurofibromatosis. J Am Acad Dermatol 1990;22:962-65.
5. Hernandez-Martín A, Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Juvenile xanthogranuloma. J Am Acad Dermatol 1997;36:355-67.
6. Helwig EB, Hacney VC. Juvenile xanthogranuloma(Nevo-xanthoendotelioma). Am J Pathol 1954;30:625-6.
7. Aterman K, Remmele W, Smith M: Karl Touton and his "xanthelasmatic giant cell". Am J Dermatopathol 1988; 10:257-69.
8. Kjaerheim A, Stoke T. Juvenile xanthogranuloma of the oral cavity: an electron microscopy study. Oral Surg 1974;38:414-25.
9. Sonoda T, Hashimoto H, Enjoji M. Juvenile xanthogranuloma. Cáncer 1985;56:2280-6.
10. Cohen DA, Hood A. Xanthogranuloma: report on clinical and histological findings in 64 pacientes. Pediatr Dermatol 1989; 6:262-6.

11. Rodriguez J, Ackerman B. Xanthogranuloma in adults. Arch Dermatol 1976; 112:43-4
12. Zvulonov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia: World estatiscal analysis. Arch Dermatol 1995; 131:904-08
13. Yannof M, Perry MD. Juvenile xanthogranuloma of the corneoscleral limbus. Arch Ophthlamol 1995;113:915-7.
14. Habif T. Clinical Dermatology. 3th ed. Mosby, 1996:526.
15. Resnick SD, Woosley J, Azizkhan RG. Giant juvenile xanthogranuloma: exophytic and endophytic variants. Pediatr Dermatol 1990; 7:185-8.
16. Le Gal FA, Enjolras O, Guillemette J. Tumor of the trunk of a neonate. Pediatr Dermatol 1996; 13:65-8.
17. Davis MG, Mark R. Multiple xanthogranulomata in an adult. Br J Dermatol 1977; 97:70-2.
18. Muffarij NA, Muallem MM, Kibbi A-G, et al. Multiple papules in a child. Arch Dermatol 1989;125:1703-8.
19. Tanz W, Schwartz R, Janniger C. Juvenile xanthogranuloma. Pediatrics 1994; 54:241-45.
20. Cohen DM, Bannon RB, Davis LD, et al. Juvenile xanthogranuloma of the oral mucosa. Oral Surgery 1981; 52:513-23.
21. Satow SJ, Zee S, Dawson KJ, et al. Juvenile xanthogranuloma of the tongue. J Am Acada Dermatol 1995; 33:376-9.



22. Caputo R, Grimalt R, Gelmetti C, et al. Unusual aspects of juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:868-70.
23. Hautmann RE, Bachor R. Juvenile xanthogranuloma of the penis. *J Urol* 1993;150:456-7.
24. Freyer DR, Kennedy R, Bostrom BC, et al. Juvenile xanthogranuloma: forms of systemic disease and their clinical implications. *J Pediatr* 1996;129:227-37.
25. De Villez RL, Limmer BL. Juvenile xanthogranuloma and urticaria pigmentosa. *Arch Dermatol* 1975; 111:365-6.
26. Schwartz TL, Carter KD, Judish GF, et al. Congenital macronodular juvenile xanthogranuloma of the eyelid. *Ophthalmology* 1991; 98:1230-3.
27. Kolde G, Bonsmann G. Generalized lichenoid juvenile xanthogranuloma. *Br J Dermatol* 1992; 126:66-70.
28. Esterly NB, Sahihi T, Medenica M. Juvenile xanthogranuloma; an atypical case with study of ultrastructure. *Arch Dermatol* 1972; 105:99-102.
29. Campbell L, McTigue MK, Esterly NB. Giant juvenile xanthogranuloma. *Arch Dermatol* 1988; 124:1723-4.
30. Zelger BG, Zelger B, Steiner, et al: Solitary giant xanthogranuloma and benign cephalic histiocytosis: variants of juvenile xanthogranuloma. *Br J Dermatol* 1995; 133:598-604.
31. Matsuzaki A, Isayama T. Juvenile xanthogranuloma of the hand. *Br J Hand Surg* 1984; 9:341-2.
32. Seo IS, Min. KW, Kirkin D. Juvenile xanthogranuloma. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:911-5.

33. Sue K, Saito T, Lijima M, et al. Adult-onset xanthogranuloma appearing symmetrically on the ear lobes. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:372-4.
34. De Graaf JH, Timens W, Tamminga RJ, et al. Deep juvenile xanthogranuloma: a lesion related to dermal indeterminate cells. *Human Pathol* 1992; 23:905-10.
35. White W, Garen P. Juvenile xanthogranuloma of the paravertebral soft tissue in infancy: report of two cases. *Pediatr Pathol* 1991; 11:105-13.
36. Janney CG, Hurt MA, Santa Cruz DJ. Deep juvenile xanthogranuloma: subcutaneous and intramuscular forms. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:150-9.
37. Chang MW, Frieden IJ, Good W. The risk of intraocular juvenile xanthogranuloma: survey of current practices and assessment of risk. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:445-9.
38. Collum LM, Mullaney J. Adult limbal xanthogranuloma. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:360-3.
39. Zimmerman LE. Ocular lesions of juvenile xanthogranuloma: nevoxanthoendotelioma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965; 69:412-32.
40. Sanders TE. Infantile xanthogranuloma of the orbit: a report of three cases. *Am J Ophthalmol* 1966; 61:1299-306.
41. Staple TW, McAlister WH, Sanders TE, et al. Juvenile xanthogranuloma of the orbit: report of a case with bony destruction. *Am J Roentgenol* 1974; 91:629-32.
42. Webster SB, Reister HC, Harman LE. Juvenile xanthogranuloma with extracutaneous lesions: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1966; 93:71-6.



43. Diard F, Cadier L, Billaud C, et al. Neonatal juvenile xanthogranulomatosis with pulmonary, extrapleural and hepatic involvement: one case report. *Ann Radiol* 1982; 25:113-8.
44. Guthrie JA, Arthur RJ. Case report: juvenile xanthogranuloma with pulmonary, subcutaneous and hepatic involvement. *Clin Radiol* 1994; 49:498-500.
45. Pois AJ, Johnson LA. Multiple congenital xanthogranulomas of the skin and heart: report of a case. *Dis Chest* 1966; 50:325-9.
46. Townel NH, Gledhill A, Robinson T, et al. Juvenile xanthogranuloma of the testis. *J Urol* 1985; 133:1054-5.
47. Benjamin B, Mothey J, Ivers C, et al. Benign juvenile xanthogranuloma of the larynx. *Int J Pediatr Otorinol* 1995; 32:77-81.
48. Marten rh, Sarkany I. *Naevoxanthoendotelioma with pigmentary abnormalities*. *Br J Dermatol* 1960; 72:308-11.
49. Jensen NE, Sabharwal S, Walker AE. *Nevoxanthoendothelioma and neurofibromatosis*. *Br J Dermatol* 1971; 85:362-30.
50. Newell GB, Stone OJ, Mullins JF. Juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1973; 107:262.
51. Torok E, Daroczy J. Juvenile xanthogranuloma: an analysis of 45 cases by clinical follow-up, light and electron microscopy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 65:167-71.
52. Cooper PH, Frierson HF, Kayne AL, et al. Association of juvenile xanthogranuloma with juvenile myeloid leukemia. *Arch Dermatol* 1984; 120:571-5.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

53. Mays JA, Neerhout RC, Bagley GC, et al. Juvenile chronic granulocytic leukemia: emphasis on cutaneous manifestations and underlying neurofibromatosis. *Am J Dis child* 1980; 134:654-8.
54. Castro-Malaspina H, Schaison G, Passe S, et al. Subacute and chronic myelomonocytic leukemia in children (juvenile CML). *Cáncer* 1984; 54:675-86.
55. Smith JLS, Ingram RH. Juvenile oculodermal xanthogranuloma. *Br J Ophthalmol* 1968; 52:696-706.
56. Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, et al. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cáncer* 1993; 72:2746-54.
57. Bader JL, Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia. *J Pediatr* 1978; 92:925-9.
58. Ricardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Eng J Med* 1981; 305:1617-27.
59. Sibalkin D, Olichney JJ. Juvenile xanthogranuloma in patient with Niemann-Pick disease. *Arch Dermatol* 1973; 108:829-31.
60. Balfour HH, Spercher CE, Mc Reynolds DG. Juvenile xanthogranuloma associated with cytomegalovirus infection. *Am J Med* 1971; 50:380-4.
61. Garvey WT, Grundy SM, Eckel R. Xanthogranulomatosis in an adult: lipid analysis of xanthomas and plasma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:183-7.
62. Gonzalez-Crussi F, Campbell RJ. Juvenile xanthogranuloma: ultrastructural study. *Arch Pathol* 1970; 89:65-72.
63. Zelger B, Sidoroff A, Orchard G, Cerio R. Non-Langerhans cell histiocytoses. A new unifying concept. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 490-504.

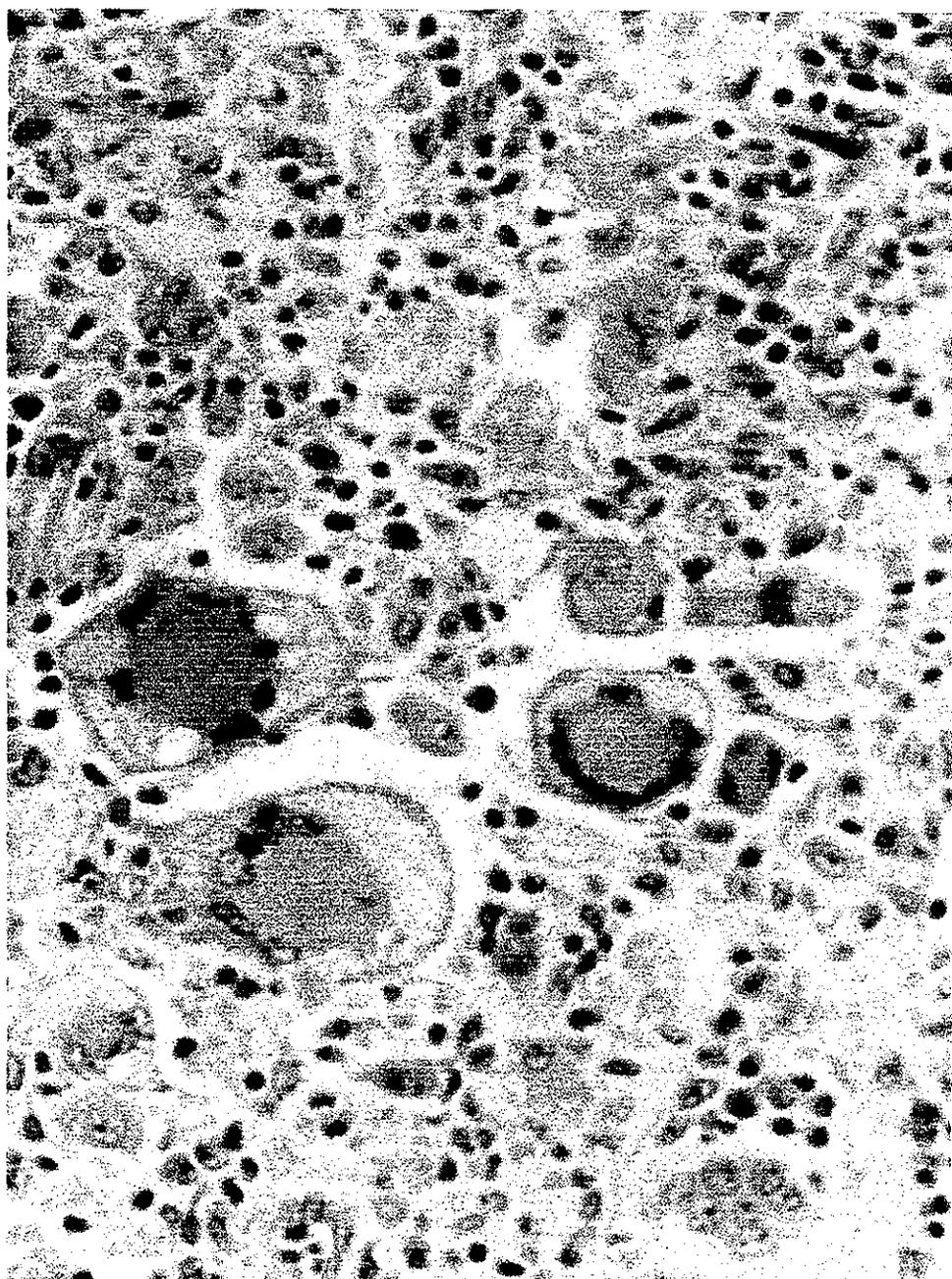
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

64. Lever WF, Schaumberg-Lever G. Histopathology of the skin. 7th ed. Philadelphia:JB Lippincott, 1991:442-3.
65. Hurwitz S. Clinical Pediatric Dermatology. 2nd ed. W.B. Saunders Company, 1993:646-7.
66. Tahan J, Pastel-Levy C, Bhan A, Mihm M. Juvenile xanthogranuloma. Clinical and pathologic characterization. Arch Pathol Lab Med 1989; 113:1057-61.
67. Marrogi AJ, Dehner LP, Coffin OM, et al. Benign cutaneous histiocytic tumors in childhood and adolescence, excluding Langerhan's cell proliferations: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis. Am J Dermatopathol 1992; 14: 8-18.
68. Andersen WK, Knowles DM, Silvers DN. CD1(OKT6) positive juvenile xanthogranuloma. J Am Acad Dermatol 1992; 26:850-4.
69. Fartasch M, Vigneswaran N, Diepgen TL, et al. Immunohistochemical and ultrastructural study of histiocytosis X and non-X histiocytosis. J Am Acad Dermatol 1990; 23:885-92.
70. Misery L, Boucheron S, Claudy AL. Factor XIIIa expression in juvenile xanthogranuloma. Acta Derm Venereol 1994; 74:43-4.
71. Sproul EE, Metzgar RJ, Grau JT. The pathogenesis of Yaba virus-induced histiocytomas in primates. Cancer Res 1963;23:671-5.
72. Rodriguez-J R, Duran C, Ruiz-M R. Benign cephalic histiocytosis progressing into juvenile xanthogranuloma. Am J Dermatopathol 2000; 22:70-74.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

73. Gianotti R, Alessi E, Caputo R. Benign cephalic histiocytosis. A distinct entity or part of a wide spectrum of histiocytic proliferative disorders of children?. *Am J Dermatopathol* 1993; 15:315-9.
74. Enzinger FM, Weiss SW. Juvenile xanthogranuloma. In: Enzinger FM, Weiss SW, editors. *Soft tissue tumors*. St Louis: CV Mosby, 1983:135-40.
75. Flach DB, Winkelmann RK. Juvenile xanthogranuloma with central nervous system lesions. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:405-11.
76. Clements DB. Juvenile xanthogranuloma treated with local steroids. *Br J Ophthalmol* 1966; 50:663-5.
77. Foster S. The eye in skin and mucous membrane disorders. *Clin Ophthalmol* 1994; 5:30-1.
78. Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995; 127:1-11.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Touton son caracterizadas por una corona de núcleos que rodean un centro de citoplasma eosinofílico, mientras en la periferia muestra xantomatización; si los núcleos muestran una disposición anular o con distribución de media luna, corresponden a células gigantes de tipo Langhans; y en las células con una distribución irregular se denominaran células gigantes de tipo cuerpo extraño(ver figura 1). Las células de Touton predominan en el xantogranuloma juvenil y las otras formas es mas frecuente encontrarlas en las formas del adulto(63). La morfología de este infiltrado varía con la evolución clínica de la lesión En los primeros estadios muchos histiocitos muestran un bajo grado de lipidización y entremezclados con un escaso infiltrado inflamatorio. En las lesiones de mayor tiempo de evolución los histiocitos son xantomatosos, vacuolados y existe un mayor número de células inflamatorias, células gigantes y de tipo Touton características, aunque no son específicas y pueden estar ausentes(28,51,64,65). Se ha reportado la presencia de un patrón estoriforme (9,66) y en lesiones en involución fibrosis y proliferación de fibroblastos(64). Cuando se compararon las lesiones de xantogranuloma juvenil con la forma de presentación adulta no hubo diferencias significativas(15,67).

1.6 ULTRAESTRUCTURA E INMUNOHISTOQUIMICA

Ultraestructuralmente los histiocitos de lesiones recientes tienen un núcleo irregular y son ricos en pseudopodos, estructuras lisosomales y cuerpos densos(28,62). Cuerpos en forma de coma agrupados pueden ocasionalmente ser

observados pero los gránulos de Birbeck están ausentes(1,62,64). En las lesiones con mayor tiempo de evolución gotas lipídicas dentro del citoplasma son identificadas. No hay atipia celular y se encuentran mitosis raramente. Las células de Touton tienen escasas vacuolas de lípidos , y sus núcleos están interconectados por puentes delgados de material nuclear(8,62). El endotelio vascular puede estar muy edematoso, hasta el punto de la oclusión luminal, lo que sugiere daño celular; además se observó multilaminación de las membranas basales de los capilares que puede ser interpretada como una evidencia del intento de sintetizar material de la membrana basal en respuesta a estímulos recurrentes y de suficiente intensidad. Estos estímulos pueden ser de origen microbiano, físicos, químicos o inmunológicos(62).

La inmunohistoquímica es importante porque ayuda a establecer el perfil diagnóstico en variedades atípicas de XGJ y separar a esta entidad de otras histiocitosis no-Langerhansianas o de origen de célula de Langerhans y de lesiones fibrohistiocíticas. El infiltrado celular en el XGJ muestra positividad para HAM56, CD1a, vimentina y factor XIIIa(67,68); otros con resultados inconstantes son lisozima, alfa 1 quimiotripsina, alfa 1 antiqumiotripsina; y son negativas para proteína S-100 y Mac 387(9,51,69).

1.7 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En el diagnostico diferencial de XGJ, varios desordenes deben ser considerados por la similitud clínica o histopatológica. Las lesiones nodulares de la histiocitosis

observados pero los gránulos de Birbeck están ausentes(1,62,64). En las lesiones con mayor tiempo de evolución gotas lipídicas dentro del citoplasma son identificadas. No hay atipia celular y se encuentran mitosis raramente. Las células de Touton tienen escasas vacuolas de lípidos , y sus núcleos están interconectados por puentes delgados de material nuclear(8,62). El endotelio vascular puede estar muy edematoso, hasta el punto de la oclusión luminal, lo que sugiere daño celular; además se observó multilaminación de las membranas basales de los capilares que puede ser interpretada como una evidencia del intento de sintetizar material de la membrana basal en respuesta a estímulos recurrentes y de suficiente intensidad. Estos estímulos pueden ser de origen microbiano, físicos, químicos o inmunológicos(62).

La inmunohistoquímica es importante porque ayuda a establecer el perfil diagnóstico en variedades atípicas de XGJ y separar a esta entidad de otras histiocitosis no-Langerhansianas o de origen de célula de Langerhans y de lesiones fibrohistiocíticas. El infiltrado celular en el XGJ muestra positividad para HAM56, CD1a, vimentina y factor XIIIa(67,68); otros con resultados inconstantes son lisozima, alfa 1 quimiotripsina, alfa 1 antiquimiotripsina; y son negativas para proteína S-100 y Mac 387(9,51,69).

1.7 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En el diagnostico diferencial de XGJ, varios desordenes deben ser considerados por la similitud clínica o histopatológica. Las lesiones nodulares de la histiocitosis

de células de Langerhans(HCL) pueden clínicamente ser parecidas pero los hallazgos histológicos, inmunohistoquímicos y de microscopia electrónica ayudan a la diferenciación. La reticulohistiocitosis (enfermedad de Hashimoto-Pritzker), de evolución benigna y autolimitada, es considerada como parte del espectro de las HCL, las lesiones frecuentemente están ulceradas y presentan regresión rápida en 2 a 3 meses(no en años como el XGJ); además hasta el 20% de las células son positivas para S-100 y muestran gránulos de Birbeck(2). La histiocitosis cefálica benigna(HCB) en ocasiones puede ser imposible diferenciarla histologicamente de una forma temprana no lipidizada de XGJ, y algunos autores piensan que son parte del mismo espectro(30,73). Cuerpos en forma de coma y vesículas han sido vistas mediante microscopia electrónica(ME), inicialmente se pensó en que eran características de la HCB, pero han sido vistas en varios trastornos histiocíticos, incluyendo el XGJ. Sin embargo en la HCB las lesiones son planas, recuerdan verrugas planas, se encuentran principalmente en cabeza y cuello, afectan a niños y no hay lesiones en mucosas(68,72,73).El histiocitoma eruptivo generalizado afecta principalmente a los adultos; histologicamente no presenta granulomas y el infiltrado celular no muestra lipidización; en la ME se ha llegado a observar la presencia de cuerpos en forma de gusano. En cuanto al xantoma papular es una xantomatosis papular normolipémica, de presentación cutánea, distinguible del XGJ solo en los hallazgos histológicos, porque la ME y la evolución clínica pueden ser idénticas a las de un XGJ(2). Otro diagnóstico diferencial es el xantoma diseminado, que afecta principalmente a los adultos, es asociado con diabetes insípida y la afección a mucosas es característica(1,2). La

diferenciación histopatológica con el dermatofibroma con lipidización puede resultar difícil; sin embargo este rara vez presenta células de Touton, puede tener depósitos de hemosiderina y frecuentemente tiene una epidermis hiperplásica(64). Formas clínicas atípicas pueden simular lesiones de dermatofibroma, calcinosis cutis, queloides, tumores anexiales, quistes o queratoacantoma(63,67); el diagnóstico de estas instancias se basa en el examen histopatológico. Cuando el XGJ se localiza en tejidos profundos pueden ser confundida con tumores malignos como el rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma o fibrohistiocitoma maligno(74). El diagnóstico clínico de una masa ocular es difícil y considerando que los tumores mas frecuentes de la niñez se localizan a este nivel, el estudio histopatológico siempre es necesario para confirmar la naturaleza del proceso neoplásico(13). Las lesiones viscerales en el XGJ son capaces de simular un tumor maligno o benigno, sin embargo muchos pacientes presentan también lesiones cutáneas, en tales casos el diagnóstico no presentara gran dificultad(5).

1.8 PRONOSTICO

El xantogranuloma juvenil es una condición benigna que aparece en personas sin alteraciones físicas subyacentes, que usualmente presenta regresión espontánea en 3 a 6 años(10). En cerca de la mitad de los casos queda un área de hiperpigmentación, ligera atrofia o anetodermia. Se ha documentado recurrencia de lesiones después de una excisión parcial o completa (16). Las lesiones en adultos y en mucosas habitualmente no presentan regresión espontánea(10,13).

diferenciación histopatológica con el dermatofibroma con lipidización puede resultar difícil; sin embargo este rara vez presenta células de Touton, puede tener depósitos de hemosiderina y frecuentemente tiene una epidermis hiperplásica(64). Formas clínicas atípicas pueden simular lesiones de dermatofibroma, calcinosis cutis, queloides, tumores anexiales, quistes o queratoacantoma(63,67); el diagnóstico de estas instancias se basa en el examen histopatológico. Cuando el XGJ se localiza en tejidos profundos pueden ser confundida con tumores malignos como el rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma o fibrohistiocitoma maligno(74). El diagnóstico clínico de una masa ocular es difícil y considerando que los tumores mas frecuentes de la niñez se localizan a este nivel, el estudio histopatológico siempre es necesario para confirmar la naturaleza del proceso neoplásico(13). Las lesiones viscerales en el XGJ son capaces de simular un tumor maligno o benigno, sin embargo muchos pacientes presentan también lesiones cutáneas, en tales casos el diagnóstico no presentara gran dificultad(5).

1.8 PRONOSTICO

El xantogranuloma juvenil es una condición benigna que aparece en personas sin alteraciones físicas subyacentes, que usualmente presenta regresión espontánea en 3 a 6 años(10). En cerca de la mitad de los casos queda un área de hiperpigmentación, ligera atrofia o anetodermia. Se ha documentado recurrencia de lesiones después de una excisión parcial o completa (16). Las lesiones en adultos y en mucosas habitualmente no presentan regresión espontánea(10,13).

Cuando existe afección intraocular el riesgo de complicaciones es alto(13,55). La principal región afectada es la uvea, que puede producir hifema o glaucoma incontrolable; aunque la afectación de la zona posterior es rara, cuando se produce puede existir obliteración de la arteria y/o vena retiniana central y desprendimiento retiniano, que guía a pérdida de la visión(13).

Las lesiones extracutáneas pueden presentar también regresión espontánea como las de la piel(46). Existen reportes aislados con evolución fatal(75).

1.9 TRATAMIENTO

Por la naturaleza benigna y autolimitada de la enfermedad no se requiere tratamiento para las lesiones de la piel; aunque muchos pacientes han sido manejados mediante cirugía por razones cosméticas(5,10,68); sin embargo existen recurrencia en esta modalidad de tratamiento(16).

En las lesiones uveales el tratamiento temprano es necesario antes de tener complicaciones de glaucoma secundario o hemorragia de la cámara anterior, utilizándose esteroides tópicos, intralesionales y sistémicos de forma exitosa(76).

El tratamiento quirúrgico puede ser requerido en caso de hifema o glaucoma(77).

Las lesiones sistémicas no necesitan tratamiento a menos que por su localización interfieran con funciones vitales del individuo(46). La quimioterapia, radioterapia, ciclosporina han sido utilizados ocasionalmente(24,75). Tratamiento agresivos han sido realizados en épocas pasadas, lo que no esta justificado por la naturaleza del desorden, siendo recomendado el tratamiento conservador.

Cuando existe afección intraocular el riesgo de complicaciones es alto(13,55). La principal región afectada es la uvea, que puede producir hifema o glaucoma incontrolable; aunque la afectación de la zona posterior es rara, cuando se produce puede existir obliteración de la arteria y/o vena retiniana central y desprendimiento retiniano, que guía a pérdida de la visión(13).

Las lesiones extracutáneas pueden presentar también regresión espontánea como las de la piel(46). Existen reportes aislados con evolución fatal(75).

1.9 TRATAMIENTO

Por la naturaleza benigna y autolimitada de la enfermedad no se requiere tratamiento para las lesiones de la piel; aunque muchos pacientes han sido manejados mediante cirugía por razones cosméticas(5,10,68); sin embargo existen recurrencia en esta modalidad de tratamiento(16).

En las lesiones uveales el tratamiento temprano es necesario antes de tener complicaciones de glaucoma secundario o hemorragia de la cámara anterior, utilizándose esteroides tópicos, intralesionales y sistémicos de forma exitosa(76).

El tratamiento quirúrgico puede ser requerido en caso de hifema o glaucoma(77).

Las lesiones sistémicas no necesitan tratamiento a menos que por su localización interfieran con funciones vitales del individuo(46). La quimioterapia, radioterapia, ciclosporina han sido utilizados ocasionalmente(24,75). Tratamiento agresivos han sido realizados en épocas pasadas, lo que no esta justificado por la naturaleza del desorden, siendo recomendado el tratamiento conservador.

CAPITULO 2

DESARROLLO DEL ESTUDIO

2.1 JUSTIFICACION

Las histiocitosis son un grupo infrecuente pero importante de condiciones idiopáticas de la niñez que pueden afectar a la piel pero también tienen manifestaciones multisistémicas. La enfermedad sistémica histiocítica más común es la histiocitosis de células de Langerhans, que es encontrada en la literatura pediátrica con discusiones en su biología, manifestaciones clínicas, estadificación y tratamiento(78). En contraste, el xantogranuloma juvenil (XGJ), aparece esporádicamente en la literatura pediátrica general, pese al hecho de que el XGJ es una de las formas más frecuentes de histiocitosis no-Langerhans en niños, con una incidencia real desconocida. Aun cuando las características clínicas e histológicas ya han sido reportadas, en nuestro medio se desconoce su epidemiología y características clinico-patológicas, lo que nos motivo a realizar este estudio.

2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas e histológicas del xantogranuloma juvenil en un Centro Hospitalario de Concentración en México?

CAPITULO 2

DESARROLLO DEL ESTUDIO

2.1 JUSTIFICACION

Las histiocitosis son un grupo infrecuente pero importante de condiciones idiopáticas de la niñez que pueden afectar a la piel pero también tienen manifestaciones multisistémicas. La enfermedad sistémica histiocítica más común es la histiocitosis de células de Langerhans, que es encontrada en la literatura pediátrica con discusiones en su biología, manifestaciones clínicas, estadificación y tratamiento(78). En contraste, el xantogranuloma juvenil (XGJ), aparece esporádicamente en la literatura pediátrica general, pese al hecho de que el XGJ es una de las formas más frecuentes de histiocitosis no-Langerhans en niños, con una incidencia real desconocida. Aun cuando las características clínicas e histológicas ya han sido reportadas, en nuestro medio se desconoce su epidemiología y características clinico-patológicas, lo que nos motivo a realizar este estudio.

2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas e histológicas del xantogranuloma juvenil en un Centro Hospitalario de Concentración en México?

2.3 OBJETIVO

Conocer la frecuencia y las características clínicas e histológicas del xantogranuloma juvenil en nuestro medio.

2.4 MATERIAL Y METODOS

2.4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, revisión de casos y descriptivo.

2.4.2 UNIVERSO DE TRABAJO

MUESTRA: Se revisaran todos los casos con diagnóstico clínico confirmado o realizado mediante el estudio histopatológico de todos los casos de xantogranuloma juvenil registrados en los últimos 25 años en el Hospital General de México.

2.4.3 VARIABLES

INDEPENDIENTE: xantogranuloma juvenil

DEPENDIENTE: manifestaciones cutáneas e histológicas

2.3 OBJETIVO

Conocer la frecuencia y las características clínicas e histológicas del xantogranuloma juvenil en nuestro medio.

2.4 MATERIAL Y METODOS

2.4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, revisión de casos y descriptivo.

2.4.2 UNIVERSO DE TRABAJO

MUESTRA: Se revisaran todos los casos con diagnóstico clínico confirmado o realizado mediante el estudio histopatológico de todos los casos de xantogranuloma juvenil registrados en los últimos 25 años en el Hospital General de México.

2.4.3 VARIABLES

INDEPENDIENTE: xantogranuloma juvenil

DEPENDIENTE: manifestaciones cutáneas e histológicas

2.4.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los casos que clínica y/o histológicamente correspondan al diagnóstico de xantogranuloma juvenil.

2.4.5 PROCEDIMIENTO

Se realizó un recuento de todas las biopsias en base a los archivos (reportes y laminillas) del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México en los últimos 25 años (1975 a 2000); de donde se separó las biopsias con diagnóstico de xantogranuloma juvenil, tomándose de la descripción dermatológica los datos clínicos como edad, evolución del padecimiento, localización, morfología, número y tamaño de las lesiones.

Las biopsias fueron examinadas en diferentes momentos por 2 o más dermatopatólogos. Con lo anterior se procedió a identificar los cambios histológicos de las lesiones.

2.4.6 ANALISIS ESTADISTICO

Se realizara un análisis descriptivo de frecuencia.

2.4.7 CONSIDERACIONES ETICAS

No se atenta contra la integridad de ninguno de los pacientes, y dado que es un estudio retrospectivo no se necesitara de su consentimiento.

2.4.8 RECURSOS PARA EL ESTUDIO

HUMANOS

Participaran médicos dermatopatólogos del Servicio de Dermatopatología.

MATERIALES

- Archivo de reportes y laminillas del Servicio de Dermatopatología
- Rollos fotograficos
- Microscopio.

2.5 RESULTADOS

2.5.1 CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS CASOS

En el período comprendido de 1° de enero de 1975 hasta el día 31 de diciembre del 2000 se encontraron un total de 32 biopsias de 32 pacientes diferentes con diagnóstico histopatológico de XGJ de un total de 32,659 pacientes durante este lapso de tiempo, lo que muestra que la incidencia en nuestra población es de 0.097%, y que corresponde al 0.228 de los tumores benignos (número total 13977 tumores benignos durante el mismo período).

En el rubro del género se observó un discreto predominio del sexo femenino con 18 mujeres y 14 varones, con una relación mujer-hombre de 1.26:1.

La edad osciló entre los 5 meses y los 41 años de edad con un promedio de 12.23 años; solo un paciente presentó lesión congénita (3.1%), antes del primer año 6 casos (18.7%), entre el primer y el cuarto año hubo 5 pacientes (15.6%), de los 5 a los 14 años se observaron 12 (37.5%), de los 15 a los 24 años solo 1 caso (3.1%), entre los 25 y los 34 años 4 casos (12.5%) y de los 35 a los 44 años 3 pacientes (9.3%) (ver tabla 3). El tiempo de evolución de las lesiones se identificó en 27 casos y fue desde 3 semanas hasta 11 años.

En los datos recolectados se encontró que 24 casos presentaron una sola lesión que correspondió al 75% y los restantes 8 presentaron lesiones múltiples. Siendo en el caso de las lesiones únicas la cabeza con 11 casos (45.8%) la más frecuente, seguida por el tronco con 9 casos (37.5%), posteriormente extremidades inferiores

y superiores con 2 casos(8.3%) cada uno. Las localizaciones inusuales dos casos en vulva al nivel de labios mayores, uno en axilas y dos en abdomen(ver tabla 4). En los XGJ múltiples se observaron en cabeza, tronco y extremidades en conjunto en 7 casos(87.5%). El tipo de lesión predominante fue la neoformación de aspecto nodular con 26 lesiones que corresponde al 81.25% del total(20 únicas y 6 múltiples) y los 6 faltantes correspondieron al tipo papular (4 únicos y 2 múltiples). El tamaño en diámetro de las lesiones nodulares fue desde 0.6cms hasta los 8 cms; encontrándose 6 casos de lesiones macronodulares(por arriba de los 2 cms) observándose 3 lesiones únicas y 3 múltiples, de estas últimas, 2 presentaban además lesiones papulares(2 casos). La de mayor tamaño era una lesión solitaria localizada sobre el hombro que medía 8 cms de diámetro.

En la descripción dermatológica las características mencionadas fueron las siguientes, lesiones localizadas a piel, cupuliformes, algunas con aspecto quístico, una de ellas con aspecto cicatrizal, y otra pediculada, firmes, con una coloración amarillenta, rojiza, café, de superficie lisa; en tres lesiones se describieron telangiectasias, y solo una presentaba erosión y costra.

El diagnóstico clínico de XGJ se realizó en 15 casos(46.87%), en los restantes los diagnósticos variaron desde angiofibroma, quiste epidermoide, nevo sebáceo, histiocitofibroma, nevo Spitz, granuloma telangiectásico por mencionar algunos.

2.5.2 CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS DE LESIONES ÚNICAS

Los hallazgos histopatológicos que predominaron en la epidermis de 24 casos de XGJ solitario o único fueron los siguientes: ortoqueratosis (58.3%) con paraqueratosis focal (29.1%), que se encontraban por arriba de aplanamiento de los procesos interpapilares limitados por acantosis marcada o por folículos pilosebáceos desplazados (58.3%), aplanamiento de los procesos interpapilares con alargamiento o afilamiento de los mismos(25%), acantosis marcada (16.6%) y necrosis parcial con costra(8.3%)(Ver fig. 3). Dentro de estos cambios se identificó células disqueratóticas aisladas (75 % casos), eritrocitos extravasados(12.5%), espongirosis y exocitosis (20.8%) e hiperpigmentación de la capa basal (37.5%)(ver fig. 4). En la dermis se encontró que el infiltrado histiocitario afectaba desde la porción superficial y media(25%) extendiéndose hasta la dermis profunda(70.8%) y en un caso entre las fibras de haces musculares(4.1%); este infiltrado estaba constituido principalmente por histiocitos espumosos(100%), vacuolados(95.8%), fusiformes (33.3%); además se observaron mitosis escasas (33.3%); la presencia de células gigantes de tipo Touton fue en los 24 casos (100%), en 3 de ellos eran escasas(12.5%); existían células gigantes de tipo cuerpo extraño (95.8%). Las células inflamatorias principales fueron los linfocitos(100%) seguidos de eosinófilos(62.5%), neutrófilos y plasmocitos escasos. Otros hallazgos encontrados fueron: el patrón estoriforme de la colágena(33.3%),vasos dilatados y congestionados(37.5%), extravasación de eritrocitos (75%), melanofagos (45.8%). (Ver tabla 5 y fig. 5,6,7)

2.5.3 CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS DE LESIONES MÚLTIPLES

En 8 casos de lesiones múltiples las características histopatológicas fueron las siguientes: ortoqueratosis (75%) con paraqueratosis focal(12.5%); acantosis discreta (50%), aplanamiento de los procesos interpapilares delimitada por acantosis o por folículos pilosebáceos(25%); se identificaron células disqueratósicas(37.5%), eritrocitos extravasados en la epidermis (25%) e hiperpigmentación de la capa basal(12.5%). Se observó afectación de la dermis papilar(25%) y media(75%); no se identificaron lesiones profundas. Histiocitos espumosos(62.5%) en escaso número(37.5%) e histiocitos vacuolados (100%) fueron observados. Las células de tipo Touton estuvieron presentes y fueron escasas (menos de 10 por 10 campos revisados en el 75%de los casos) y las células gigantes de tipo cuerpo extraño (37.5%). El infiltrado inflamatorio adyacente consistió en linfocitos (100%), eosinófilos(37.5%) y neutrófilos. La extravasación de eritrocitos(87.5%), melanófagos (37.5%), y la presencia de vasos dilatados y congestionados(25%) fueron otros de los hallazgos encontrados(ver tabla 6). (Ver fig. 8)

seguida del tronco con el 38%; lo anterior es compatible con lo reportado en la literatura, tanto en el punto del número de lesiones como en la localización anatómica(9,13)(ver tabla 4). En cuanto a las lesiones múltiples que se observaron en 8 casos (25%), observándose predominantemente (87.5%) en cabeza, tronco y extremidades(9).

En lo que respecta a la morfología de las lesiones en general se mencionó en la historia clínica dermatológica que todas estaban localizadas a la piel, cupuliformes, de aspecto papular o nodular, algunas con aspecto quístico, una de ellas con aspecto cicatrizal y otra pediculada, firmes, con una coloración amarilenta, rojiza, rojo-violacea o café, en tres se describieron telangiéctasias, superficie lisa; solo una mostró erosión y costra; las características previas ya han sido descritas, incluso la lesión pediculada(22).

Con respecto a características poco usuales del XGJ, cabe destacar que de las lesiones de tronco 7(77.7%) fueron en zonas poco frecuentes(5) y dos con afección del labio, todas ellas ya descritas en artículos previos(25,64, 51). El aspecto de una de las lesiones era cicatrizal, lo que no ha sido comentado en reportes previos(5). Se encontraron 6 casos de lesiones macronodulares, 3 de ellos lesiones solitarias y 3 múltiples, de estos últimos 2 presentaban también lesiones de tipo papular. La lesión de mayor tamaño fue descrita en el hombro y medía 8 cms de diámetro. La lesión de mayor tamaño reportada en la literatura midió 10 x 5 cms y se encontraba localizada en la ingle(30).

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, en este estudio los dividimos en dos rubros los epidérmicos y los dérmicos de las lesiones únicas y múltiples(ver tabla 5

y 6). Vale la pena mencionar que todos los diagnósticos se realizaron en base a la correlación clínico-patológica. En las lesiones únicas los cambios epidérmicos encontrados, aplanamiento de procesos interpapilares con alargamiento o *afilamiento de los mismos, o limitado por acantosis marcada o la presencia de anexos desplazados* se observó en la mayoría de las lesiones(91.6%), situación histológica ya descrita(9); pero observamos en 2 casos la presencia de acantosis moderada a marcada, cambio que para varios autores es pauta para agrupar la lesión dentro del dermatofibroma(9), solo que las dos lesiones se presentaron en un niño y un adolescente, situación que disminuye las posibilidades de una lesión fibrohistiocítica del tipo dermatofibroma(9,63). A diferencia de las lesiones múltiples en donde las lesiones presentaron acantosis discreta en el 50%; cuando la literatura no menciona diferencias entre algún tipo de presentación clínica(5,9,63). En nuestra serie algo que nos llamo la atención fue el hecho de encontrar células disqueratóicas aisladas en el 65,6% del total, hecho que antes no se había descrito(9,63,65); la espongirosis y exocitosis de algunos casos contribuiría a comprender el hallazgo de melanófagos en cerca del 44% de las lesiones; así mismo se identificó eritrocitos dentro de la epidermis en el 15.6% de todos los casos.

Los cambios dérmicos de las lesiones únicas presentaron una mayor celularidad y profundidad, con 75% de las lesiones abarcando todo el espesor de la dermis y un caso con infiltración entre los haces musculares, a diferencia de las lesiones múltiples en donde las lesiones no superaron la dermis media y el infiltrado por histiocitos era en menor proporción. Se encontró en todos los casos a histiocitos

espumosos, e histiocitos vacuolados y células gigantes de tipo Touton en la mayoría de los casos(93.7%), si bien en las lesiones múltiples independientemente de si eran únicas o múltiples, se observó que el infiltrado de histiocitos espumosos y de células gigantes de tipo Touton era escaso ; lo que podría deberse al tiempo de evolución (64,65). Se identificaron mitosis escasas en el 28% de los casos, dato que resulto mayor que los aportados en la literatura con el 12%(63). Las células inflamatorias identificadas fueron: linfocitos en los 32 casos revisados, eosinofilos en 18 y neutrofilos en 11, dató compatible con otras series(9,66).

El patrón estoriforme de la colágena se observó en 8 casos, todos de lesiones únicas; vasos dilatados y congestionados en 11 lesiones, predominando en las de tipo solitario; y extravasación de eritrocitos en 19 casos observados; Sonoda y cols. (9), describieron un considerable número de luces vasculares inconspicuas o poco relevantes entre las células tumorales y Gonzalez-Crussi (62) menciona que existe un daño constante a nivel de la membrana basal del capilar, lo que permitiría que en la tinción con hematoxilina y eosina las luces de los vasos fueran casi imperceptibles. Nuestra hipótesis acerca de la extravasación eritrocitaria observada no solo entre las células tumorales sino también entre los haces de colágeno es que pudiera ser debida a algún factor angiogénico para compensar una supuesta hipoxia del tejido(62).

El xantogranuloma juvenil es una enfermedad poco frecuente, con una baja incidencia, no solo en nuestra población sino a nivel mundial. El diagnóstico hecho

en el Servicio de Dermatopatología fue realizado en base a la correlación clínico-patológica; se hace énfasis en esta frase por que de esto depende la gran mayoría de los diagnósticos en Dermatología. Cuando el XGJ se presenta durante el primer año de vida, independientemente de su localización, las características clínicas clásicas son muy sugestivas del diagnóstico; el problema inicia cuando las lesiones aparecen en edades subsecuentes, como en nuestro estudio, en donde la mayoría de las lesiones fueron observadas por primera vez por un dermatólogo después de los 5 años, lo que ocasionó que en menos del 50% de los casos se sugiriera la probabilidad diagnóstica de un XGJ. Lo que sugiere que nos falta experiencia clínica en este tipo de lesiones. En cuanto a los hallazgos histopatológicos, fueron clásicos en la mayoría de las lesiones únicas, con la presencia de histiocitos espumosos, vacuolados, células gigantes de tipo Touton y de cuerpo extraño; en nuestro estudio encontramos otros hallazgos como células disqueratóticas, eritrocitos en la epidermis, acantosis marcada, melanófagos, eritrocitos extravasados en la dermis y en las lesiones múltiples la escasa celularidad de histiocitos espumosos y células de tipo Touton, que son básicas para el diagnóstico en la microscopía de luz, por lo que consideramos se debería realizar en un estudio subsecuente tinciones para inmunohistoquímica y de esta manera detallar estas características en este tipo de lesiones.

3.2 CONCLUSIONES

Con las observaciones ya enlistadas anteriormente, concluimos lo siguiente:

- a) La baja incidencia de esta enfermedad, puede ser explicada por la evolución natural de la enfermedad, puesto que presenta un pronóstico favorable e involucionan espontáneamente.
- b) Hace falta experiencia clínica en este tipo de lesiones; puesto que el planteamiento de la posibilidad diagnóstica de XGJ fue menor al 50% en esta serie.
- c) En el presente estudio no se encontró asociación con lesiones en mucosas, afectación ocular o de órganos internos; pero ante cualquier lesión de xantogranuloma juvenil, se debería realizar como protocolo una revisión dermatológica exhausta en búsqueda de otros signos; así como la valoración por el o los especialistas pertinentes para que ayudasen a identificar el menor dato clínico que sugiera un compromiso ocular y/o sistémico.
- d) Encontramos los hallazgos histopatológicos clásicos del XGJ en las lesiones únicas, histiocitos espumosos, vacuolados, células gigantes de tipo Touton.
- e) En las lesiones múltiples los cambios histopatológicos son bastante discretos, por lo que resaltamos la importancia de la correlación clínico-patológica, dado que ante una buena historia clínica, con detalle en la morfología, topografía, facilitan el diagnóstico dermatopatológico.

- f) Consideramos que hallazgos histológicos como células disqueratóicas, eritrocitos en epidermis, eritrocitos extravasados en la dermis, que en nuestras muestras fue frecuente encontrarlos, en la histología de lesiones de XGJ subsecuentes se buscasen como cambio histológico que contribuya al diagnóstico de esta entidad.
- g) Nos parece quedan pendientes por realizar estudios inmunohistoquímica y búsqueda de cambios angiogénicos o medición de hipoxia celular y determinación de anticuerpos para virus bien sea en suero o en tejido que en este tipo de lesiones podrían ayudar a dilucidar su etiopatogenia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Clasificación de las Histiocitosis

Histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X)

- Enfermedad de Letterer-Siwe
- Enfermedad de Hand-Schuller-Christian
- Granuloma eosinofílico
- Enfermedad de Hashimoto-Pritzker

Histiocitosis de células no-Langerhans (histiocitosis no-X)

- Xantogranuloma juvenil
- Xantoma papular
- Xantogranuloma necrobiótico
- Histiocitosis cefálica benigna
- Xantoma diseminado
- Reticulohistiocitosis multicentrica
- Histiocitoma progresivo nodular
- Histiocitoma eruptivo generalizado

Tomado de Hernández-Martín, et al. J Am Acad Derm 1997;36:355-67

Tabla 2. Manifestaciones clínicas

	Infancia	Adultos
Tipo de lesión	Múltiples, de tipo papulo-nodulares	Nodulos solitarios
Diámetro	2 a 5 mm	10 a 20 mm
Apariencia	Amarilla a rojiza u oscura	Translúcida, roja, superficie con telangiectasias
Localización	Piel, principalmente cara y Piel cabelluda, menos frecuente en tronco y superficies extensoras	Igual que la forma de la infancia
Afección extra-cutánea	Infrecuente, oftálmica	Rara. Principalmente Pulmonar, riñones, ovarios Pericardio, colon, huesos, leucemia granulocit. cronica

Tomado de Tanz W, et al. Pediatrics 1994;54:241-45

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 3. Grupos etarios

EDAD	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
0 A 12 MESES	6	18.75%
1 A 4 AÑOS	5	15.62%
5 A 14 AÑOS	12	37.5%
15 A 24 AÑOS	1	3.12%
25 A 34 AÑOS	4	12.5%
24 A 44 AÑOS	3	9.37%
TOTAL CASOS	32	100%

Tabla 4. Localización anatómica y regiones poco usuales

Localización Anatómica	Número de casos	Localización infrecuente
CABEZA		
Piel cabelluda	3	
Cara	8	
TRONCO	9	Abdomen 2
		Axilas 1
		Gluteos 2
		Vulva 2
EXTREMIDADES SUPERIORES	2	
EXTREMIDADES INFERIORES	2	
TOTAL	24	7

Tabla 5. Hallazgos histopatológicos en la epidermis

HALLAZGO HISTOPATOLOGICO	LESIONES UNICAS	LESIONES MULTIPLES
Ausencia de epidermis	--	1
Hiperqueratosis	--	--
Ortoqueratosis	14	6
Paraqueratosis focal	7	1
Aplanamiento de procesos interpapilares con alargamiento o afilamiento de los mismos	7	1
Aplanamiento de procesos interpapilares delimitados por acantosis marcada o por folículos pilosebáceos desplazados	15	2
Acantosis	2	4
Necrosis de la epidermis	2	--
Espangiosis y/o exocitosis	5	--
Células disqueratóticas	18	3
Eritrocitos en la epidermis	3	2
Hiperpigmentación de la capa basal	9	1
Total de casos	24	8

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 6. Hallazgos histopatológicos en la dermis

HALLAZGO HISTOPATOLOGICO	LESIONES UNICAS Número de casos	LESIONES MULTIPLES Número de casos
DERMIS superficial y media	6	2(papilar) 6
DERMIS superficial, media, profunda	17	--
Entre fibras musculares	1	--
Histiocitos espumosos	24	5 3(E)
Histiocitos vacuolados	23	8
Histiocitos fusiformes	9	--
Células de Touton	20 4(E)	6(E)
Células de Langhans	1	--
Células gigantes tipo cuerpo extraño	13	3
Mitosis	8	1
Linfocitos	24	8
Eosinofilos	15	3
Neutrofilos	9	2
Plasmocitos	7	--
Extravasación de eritrocitos	18	1
Hemosiderina	1	--
Melanofagos	11	3
Vasos dilatados	9	2(1 rph)
Patrón estoriforme	8	--
Total de casos	24	8

E- escasos; rph- rodados por histiocitos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

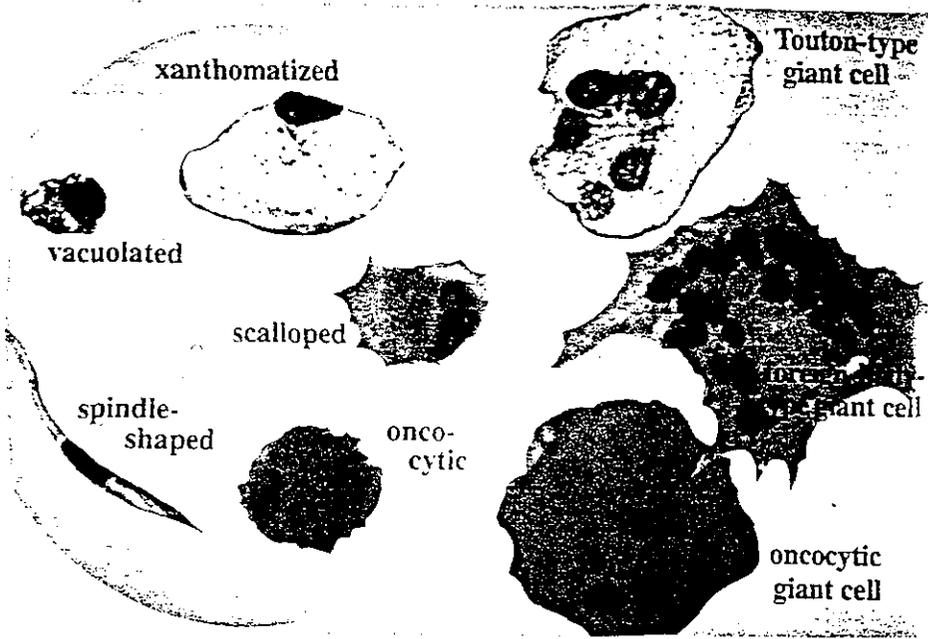
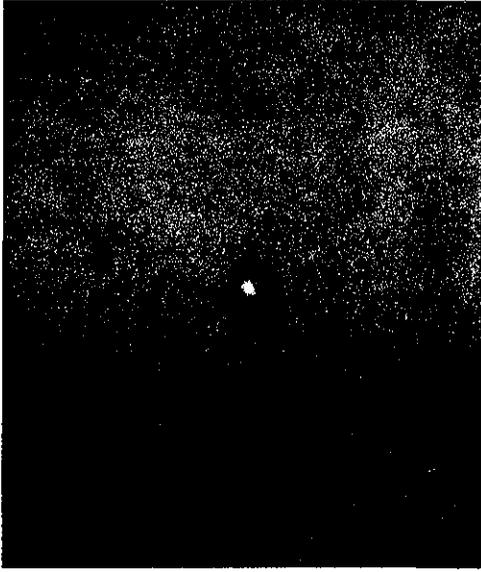
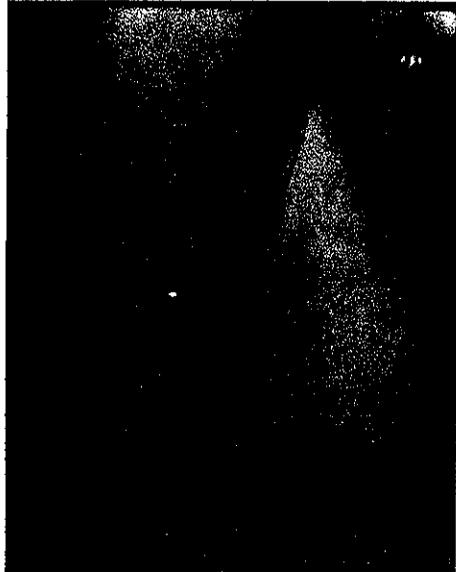


Fig. 1 Características morfológicas del histiocito y las células gigantes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



a

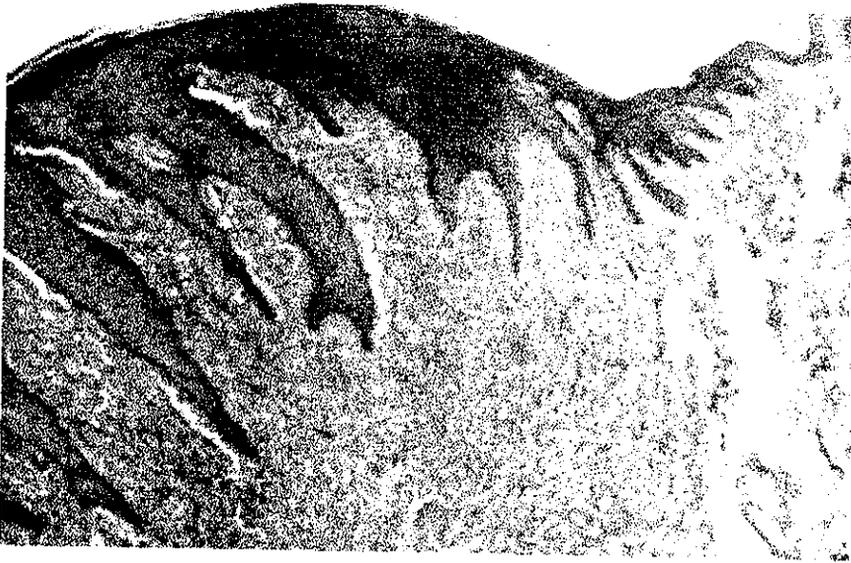


b

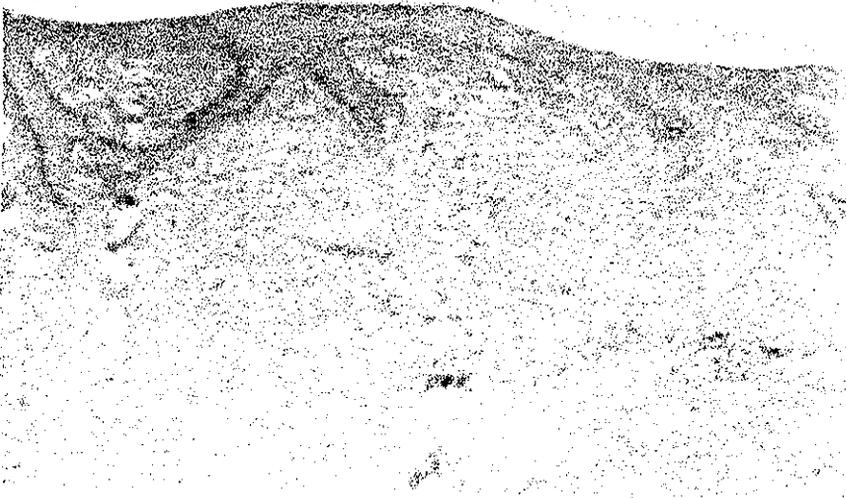


c

Fig 2. Xantogranuloma juvenil. Lesiones de aspecto nodular, cupuliformes, coloración rosado a rojizo con tinte amarillento . a) muslo, b) axila, c) mentón



a



b

Fig 3. Cambios epidérmicos. a) Acanthosis marcada. b) Aplanamiento con alargamiento de los procesos interpapilares e hiperpigmentación

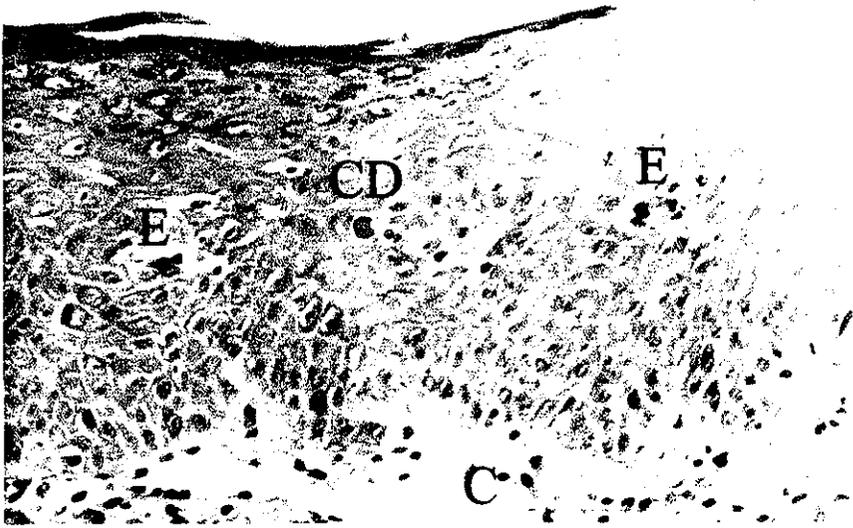


Fig 4. Hallazgos epidérmicos. CD-célula disqueratósica, CG-célula gigante HE-histiocito espumoso; II y ESP-infiltrado inflamatorio y espongiosis, E-Eritrocito

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

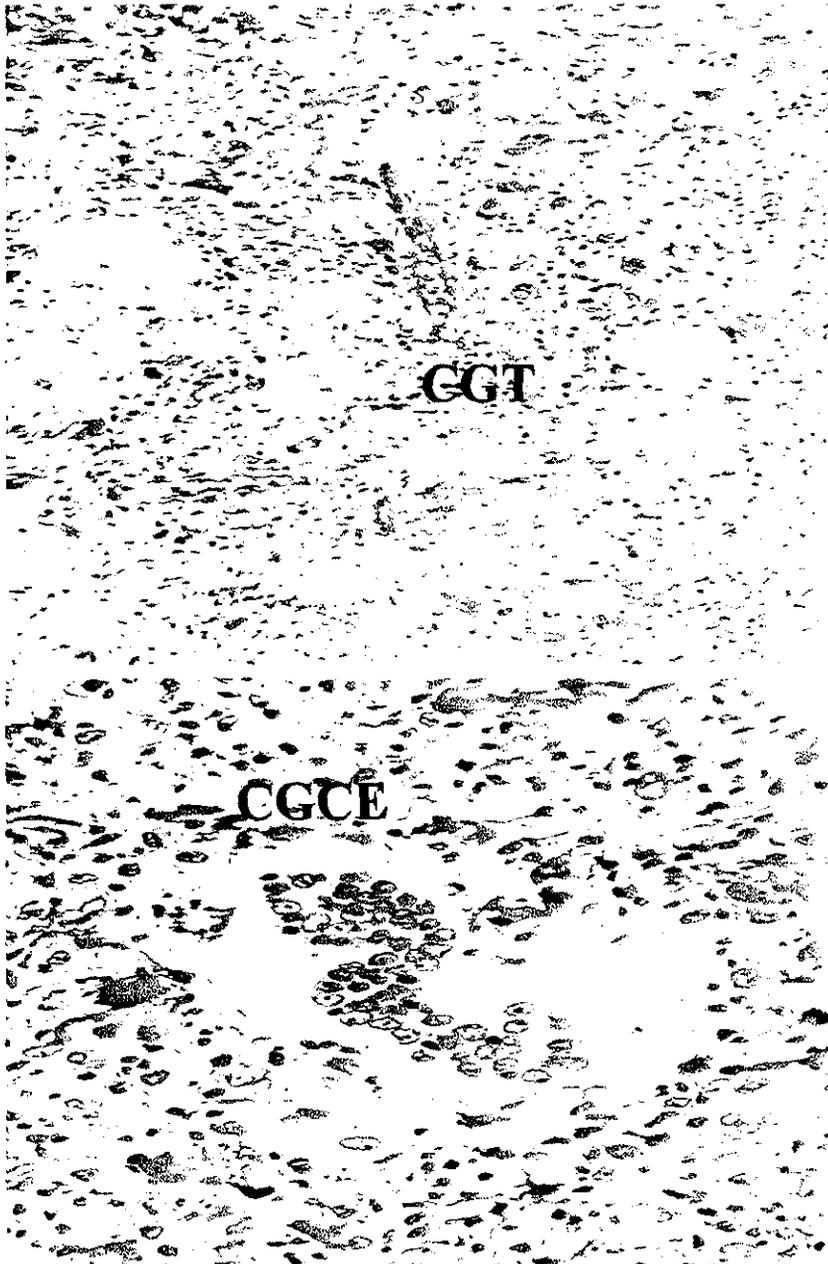


Fig 5. CGT- Células gigante de tipo Touton . CGCE- Célula de tipo cuerpo extraño. Rodeados por histiocitos espumosos e histiocitos vacuolados

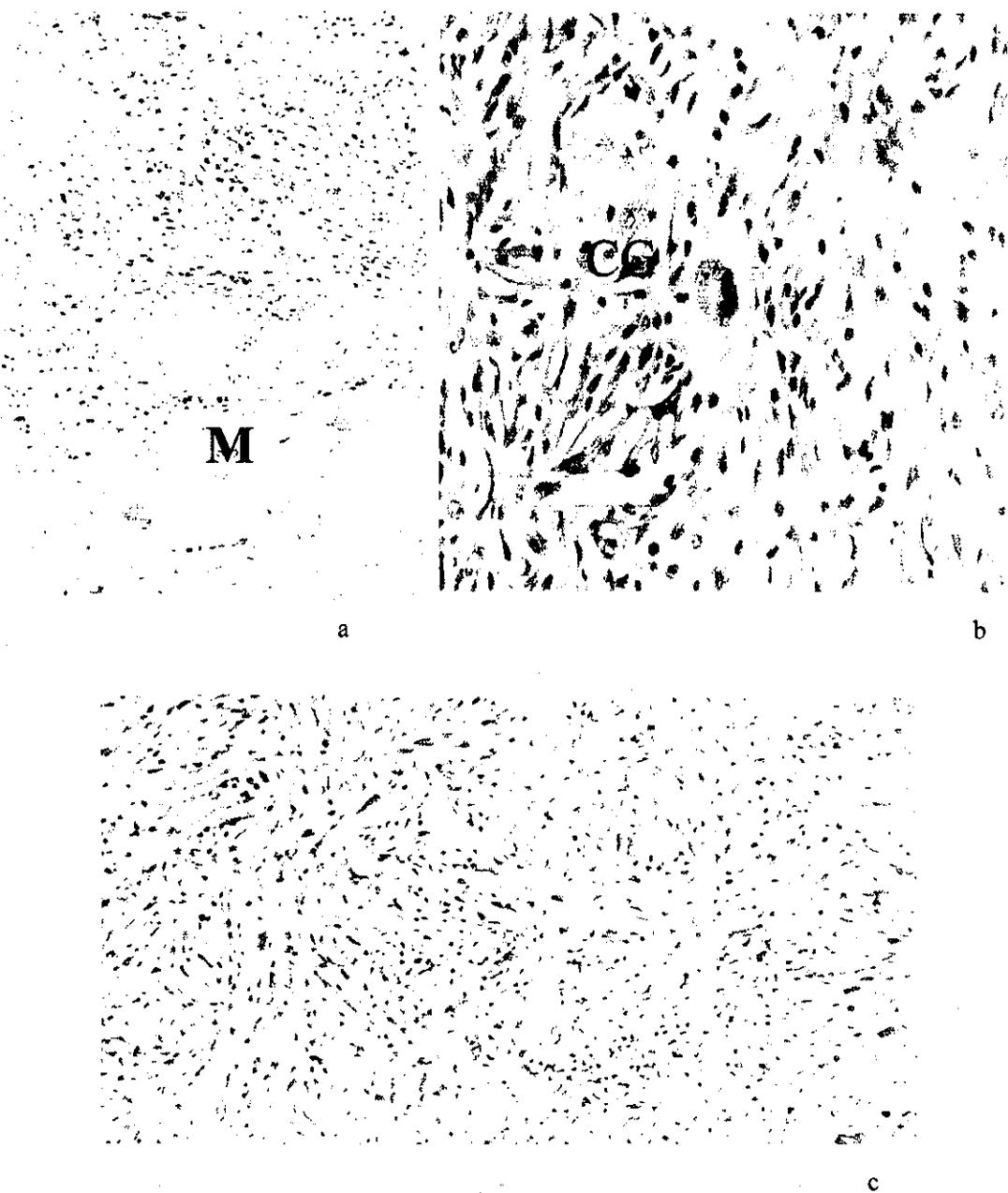


Fig 6. a) Extensión profunda hasta musculo(M).b) Célula gigante de tipo Touton entre haces de colageno con patrón estoriforme c) Patrón estoriforme

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

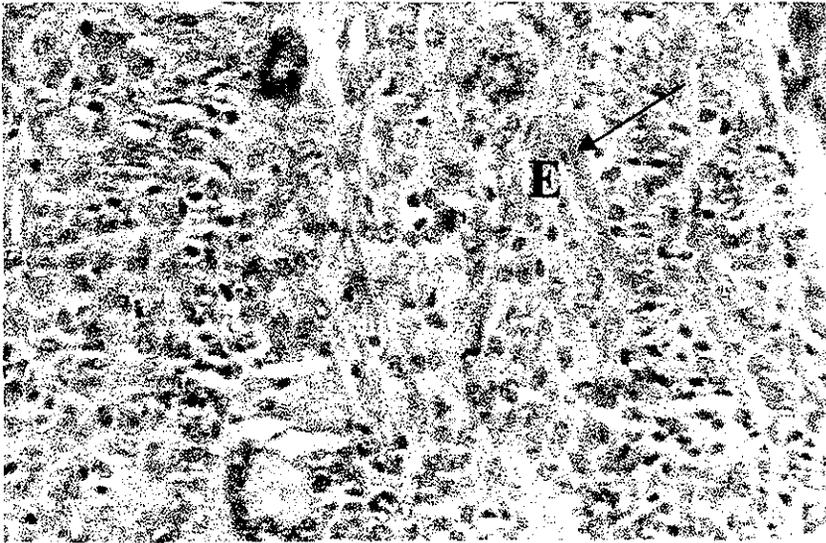
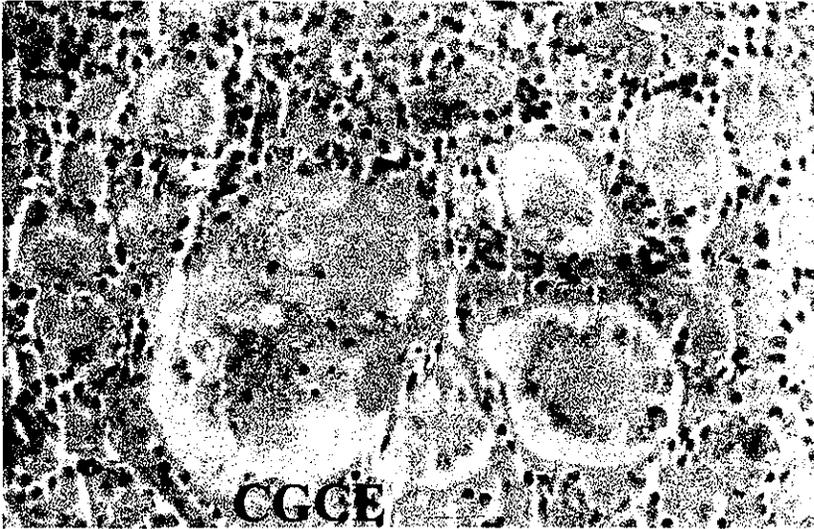


Fig. 7. Diferentes aspectos de células gigantes de tipo Touton y una de tipo cuerpo extraño. Abajo: células gigantes de tipo Touton, histiocitos espumosos, vacuolados y eritrocitos extravasados(E)

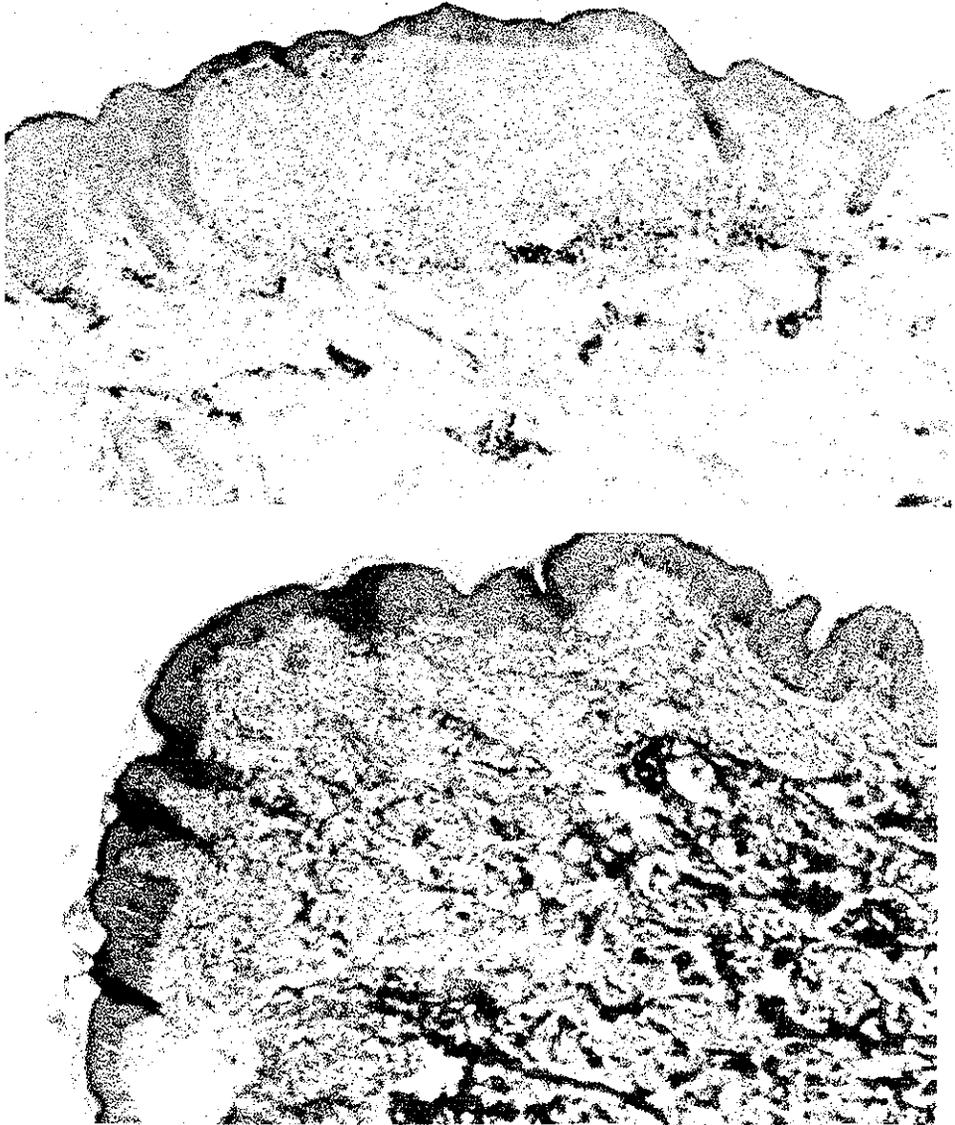


Fig. 8. Cambios epidérmicos en lesiones múltiples de xantogranuloma juvenil con zonas de acantosis discreta.



BIBLIOGRAFIA

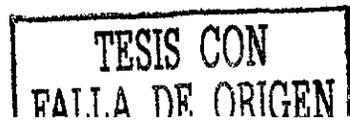
1. Winkelmann RK. Cutaneous syndromes of non-X histiocytoses. Arch Dermatol 1981; 117:667-72.
2. Gianotti F, Caputo R. Histiocytic Syndromes: a review. J Am Acad Dermatol 1985; 13:383-404.
3. Freedberg I, Eisen A, Wolff K, et al. Dermatology in General Medicine. 5th. ed. Mc Graw-Hill, 1999:1892-94.
4. Morier P, Merot Y, Paccard D, et al. Juvenile chronic granulocytic leukemia, juvenile xanthogranulomas and neurofibromatosis. J Am Acad Dermatol 1990;22:962-65.
5. Hernandez-Martín A, Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Juvenile xanthogranuloma. J Am Acad Dermatol 1997;36:355-67.
6. Helwig EB, Hacney VC. Juvenile xanthogranuloma(Nevo-xanthoendotelioma). Am J Pathol 1954;30:625-6.
7. Aterman K, Remmele W, Smith M: Karl Touton and his "xanthelasmatic giant cell". Am J Dermatopathol 1988; 10:257-69.
8. Kjaerheim A, Stoke T. Juvenile xanthogranuloma of the oral cavity: an electron microscopy study. Oral Surg 1974;38:414-25.
9. Sonoda T, Hashimoto H, Enjoji M. Juvenile xanthogranuloma. Cáncer 1985;56:2280-6.
10. Cohen DA, Hood A. Xanthogranuloma: report on clinical and histological findings in 64 pacientes. Pediatr Dermatol 1989; 6:262-6.

11. Rodriguez J, Ackerman B. Xanthogranuloma in adults. Arch Dermatol 1976; 112:43-4
12. Zvulonov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia: World estatiscal analysis. Arch Dermatol 1995; 131:904-08
13. Yannof M, Perry MD. Juvenile xanthogranuloma of the corneoscleral limbus. Arch Ophthlamol 1995;113:915-7.
14. Habif T. Clinical Dermatology. 3th ed. Mosby, 1996:526.
15. Resnick SD, Woosley J, Azizkhan RG. Giant juvenile xanthogranuloma: exophytic and endophytic variants. Pediatr Dermatol 1990; 7:185-8.
16. Le Gal FA, Enjolras O, Guillemette J. Tumor of the trunk of a neonate. Pediatr Dermatol 1996; 13:65-8.
17. Davis MG, Mark R. Multiple xanthogranulomata in an adult. Br J Dermatol 1977; 97:70-2.
18. Muffarij NA, Muallem MM, Kibbi A-G, et al. Multiple papules in a child. Arch Dermatol 1989;125:1703-8.
19. Tanz W, Schwartz R, Janniger C. Juvenile xanthogranuloma. Pediatrics 1994; 54:241-45.
20. Cohen DM, Bannon RB, Davis LD, et al. Juvenile xanthogranuloma of the oral mucosa. Oral Surgery 1981; 52:513-23.
21. Satow SJ, Zee S, Dawson KJ, et al. Juvenile xanthogranuloma of the tongue. J Am Acada Dermatol 1995; 33:376-9.



22. Caputo R, Grimalt R, Gelmetti C, et al. Unusual aspects of juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:868-70.
23. Hautmann RE, Bachor R. Juvenile xanthogranuloma of the penis. *J Urol* 1993;150:456-7.
24. Freyer DR, Kennedy R, Bostrom BC, et al. Juvenile xanthogranuloma: forms of systemic disease and their clinical implications. *J Pediatr* 1996;129:227-37.
25. De Villez RL, Limmer BL. Juvenile xanthogranuloma and urticaria pigmentosa. *Arch Dermatol* 1975; 111:365-6.
26. Schwartz TL, Carter KD, Judish GF, et al. Congenital macronodular juvenile xanthogranuloma of the eyelid. *Ophthalmology* 1991; 98:1230-3.
27. Kolde G, Bonsmann G. Generalized lichenoid juvenile xanthogranuloma. *Br J Dermatol* 1992; 126:66-70.
28. Esterly NB, Sahihi T, Medenica M. Juvenile xanthogranuloma; an atypical case with study of ultrastructure. *Arch Dermatol* 1972; 105:99-102.
29. Campbell L, McTigue MK, Esterly NB. Giant juvenile xanthogranuloma. *Arch Dermatol* 1988; 124:1723-4.
30. Zelger BG, Zelger B, Steiner, et al: Solitary giant xanthogranuloma and benign cephalic histiocytosis: variants of juvenile xanthogranuloma. *Br J Dermatol* 1995; 133:598-604.
31. Matsuzaki A, Isayama T. Juvenile xanthogranuloma of the hand. *Br J Hand Surg* 1984; 9:341-2.
32. Seo IS, Min. KW, Kirkin D. Juvenile xanthogranuloma. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:911-5.

33. Sue K, Saito T, Lijima M, et al. Adult-onset xanthogranuloma appearing symmetrically on the ear lobes. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:372-4.
34. De Graaf JH, Timens W, Tamminga RJ, et al. Deep juvenile xanthogranuloma: a lesion related to dermal indeterminate cells. *Human Pathol* 1992; 23:905-10.
35. White W, Garen P. Juvenile xanthogranuloma of the paravertebral soft tissue in infancy: report of two cases. *Pediatr Pathol* 1991; 11:105-13.
36. Janney CG, Hurt MA, Santa Cruz DJ. Deep juvenile xanthogranuloma: subcutaneous and intramuscular forms. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:150-9.
37. Chang MW, Frieden IJ, Good W. The risk of intraocular juvenile xanthogranuloma: survey of current practices and assessment of risk. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:445-9.
38. Collum LM, Mullaney J. Adult limbal xanthogranuloma. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:360-3.
39. Zimmerman LE. Ocular lesions of juvenile xanthogranuloma: nevoxanthoendotelioma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965; 69:412-32.
40. Sanders TE. Infantile xanthogranuloma of the orbit: a report of three cases. *Am J Ophthalmol* 1966; 61:1299-306.
41. Staple TW, McAlister WH, Sanders TE, et al. Juvenile xanthogranuloma of the orbit: report of a case with bony destruction. *Am J Roentgenol* 1974; 91:629-32.
42. Webster SB, Reister HC, Harman LE. Juvenile xanthogranuloma with extracutaneous lesions: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1966; 93:71-6.



43. Diard F, Cadier L, Billaud C, et al. Neonatal juvenile xanthogranulomatosis with pulmonary, extrapleural and hepatic involvement: one case report. *Ann Radiol* 1982; 25:113-8.
44. Guthrie JA, Arthur RJ. Case report: juvenile xanthogranuloma with pulmonary, subcutaneous and hepatic involvement. *Clin Radiol* 1994; 49:498-500.
45. Pois AJ, Johnson LA. Multiple congenital xanthogranulomas of the skin and heart: report of a case. *Dis Chest* 1966; 50:325-9.
46. Townel NH, Gledhill A, Robinson T, et al. Juvenile xanthogranuloma of the testis. *J Urol* 1985; 133:1054-5.
47. Benjamin B, Mothey J, Ivers C, et al. Benign juvenile xanthogranuloma of the larynx. *Int J Pediatr Otorinol* 1995; 32:77-81.
48. Marten rh, Sarkany I. *Naevoxanthoendotelioma with pigmentary abnormalities*. *Br J Dermatol* 1960; 72:308-11.
49. Jensen NE, Sabharwal S, Walker AE. *Nevoxanthoendothelioma and neurofibromatosis*. *Br J Dermatol* 1971; 85:362-30.
50. Newell GB, Stone OJ, Mullins JF. Juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1973; 107:262.
51. Torok E, Daroczy J. Juvenile xanthogranuloma: an analysis of 45 cases by clinical follow-up, light and electron microscopy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 65:167-71.
52. Cooper PH, Frierson HF, Kayne AL, et al. Association of juvenile xanthogranuloma with juvenile myeloid leukemia. *Arch Dermatol* 1984; 120:571-5.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

53. Mays JA, Neerhout RC, Bagley GC, et al. Juvenile chronic granulocytic leukemia: emphasis on cutaneous manifestations and underlying neurofibromatosis. *Am J Dis child* 1980; 134:654-8.
54. Castro-Malaspina H, Schaison G, Passe S, et al. Subacute and chronic myelomonocytic leukemia in children (juvenile CML). *Cáncer* 1984; 54:675-86.
55. Smith JLS, Ingram RH. Juvenile oculodermal xanthogranuloma. *Br J Ophthalmol* 1968; 52:696-706.
56. Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, et al. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cáncer* 1993; 72:2746-54.
57. Bader JL, Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia. *J Pediatr* 1978; 92:925-9.
58. Ricardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Eng J Med* 1981; 305:1617-27.
59. Sibalkin D, Olichney JJ. Juvenile xanthogranuloma in patient with Niemann-Pick disease. *Arch Dermatol* 1973; 108:829-31.
60. Balfour HH, Spercher CE, Mc Reynolds DG. Juvenile xanthogranuloma associated with cytomegalovirus infection. *Am J Med* 1971; 50:380-4.
61. Garvey WT, Grundy SM, Eckel R. Xanthogranulomatosis in an adult: lipid analysis of xanthomas and plasma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:183-7.
62. Gonzalez-Crussi F, Campbell RJ. Juvenile xanthogranuloma: ultrastructural study. *Arch Pathol* 1970; 89:65-72.
63. Zelger B, Sidoroff A, Orchard G, Cerio R. Non-Langerhans cell histiocytoses. A new unifying concept. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 490-504.

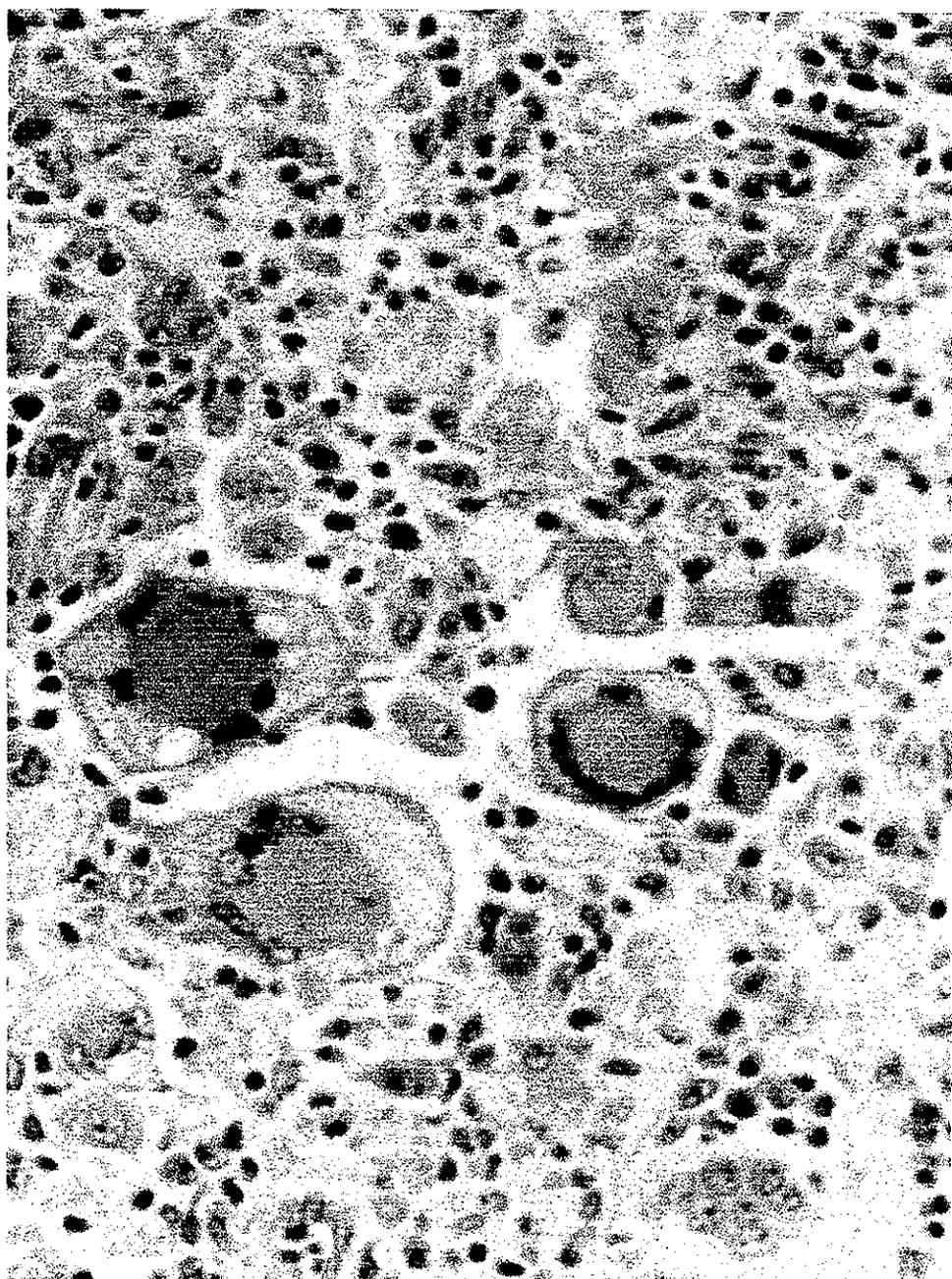
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

64. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. 7th ed. Philadelphia:JB Lippincott, 1991:442-3.
65. Hurwitz S. Clinical Pediatric Dermatology. 2nd ed. W.B. Saunders Company, 1993:646-7.
66. Tahan J, Pastel-Levy C, Bhan A, Mihm M. Juvenile xanthogranuloma. Clinical and pathologic characterization. Arch Pathol Lab Med 1989; 113:1057-61.
67. Marrogi AJ, Dehner LP, Coffin OM, et al. Benign cutaneous histiocytic tumors in childhood and adolescence, excluding Langerhan's cell proliferations: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis. Am J Dermatopathol 1992; 14: 8-18.
68. Andersen WK, Knowles DM, Silvers DN. CD1(OKT6) positive juvenile xanthogranuloma. J Am Acad Dermatol 1992; 26:850-4.
69. Fartasch M, Vigneswaran N, Diepgen TL, et al. Immunohistochemical and ultrastructural study of histiocytosis X and non-X histiocytosis. J Am Acad Dermatol 1990; 23:885-92.
70. Misery L, Boucheron S, Claudy AL. Factor XIIIa expression in juvenile xanthogranuloma. Acta Derm Venereol 1994; 74:43-4.
71. Sproul EE, Metzgar RJ, Grau JT. The pathogenesis of Yaba virus-induced histiocytomas in primates. Cancer Res 1963;23:671-5.
72. Rodriguez-J R, Duran C, Ruiz-M R. Benign cephalic histiocytosis progressing into juvenile xanthogranuloma. Am J Dermatopathol 2000; 22:70-74.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

73. Gianotti R, Alessi E, Caputo R. Benign cephalic histiocytosis. A distinct entity or part of a wide spectrum of histiocytic proliferative disorders of children?. *Am J Dermatopathol* 1993; 15:315-9.
74. Enzinger FM, Weiss SW. Juvenile xanthogranuloma. In: Enzinger FM, Weiss SW, editors. *Soft tissue tumors*. St Louis: CV Mosby, 1983:135-40.
75. Flach DB, Winkelmann RK. Juvenile xanthogranuloma with central nervous system lesions. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:405-11.
76. Clements DB. Juvenile xanthogranuloma treated with local steroids. *Br J Ophthalmol* 1966; 50:663-5.
77. Foster S. The eye in skin and mucous membrane disorders. *Clin Ophthalmol* 1994; 5:30-1.
78. Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995; 127:1-11.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN