



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

XANTOGRANULOMA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E
HISTOPATOLÓGICAS DE PACIENTES EN EL DEPARTAMENTO DE
DERMATOPATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA
GONZÁLEZ

TÉSIS:
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. **ALMA** DALIA NOVELO SOTO

ASESOR:
DRA. **MARIA** ELISA VEGA MEMIJE
MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

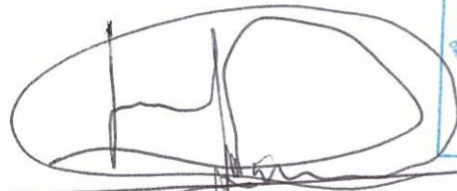
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

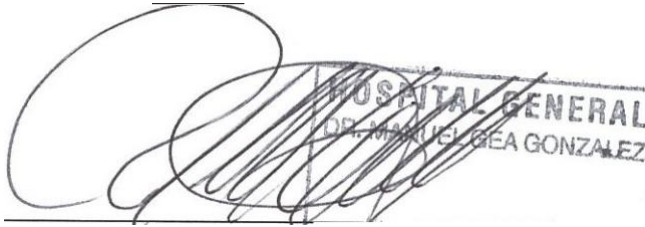
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación



Dr. José Pablo Mara
Subdirector de Investigación

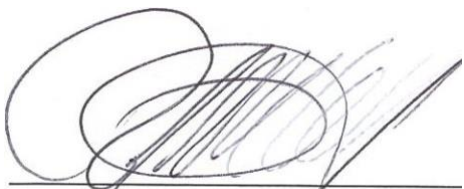


Dra. María Teresa Hojyo Tomoka
Jefe del servicio de Dermatología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

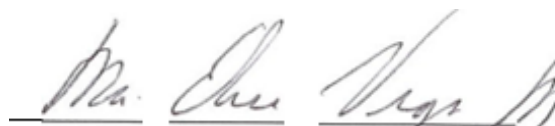


Dra. María Elisa Vega Me
Adscrito al Departamento de Dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González

Este trabajo de tesis con número de registro: No.06-62-2019 presentado por la alumna Alma Dalia Novelo Soto se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dra. María Elisa Vega Memije con fecha julio de 2019 para su impresión final.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. María Elisa Vega Memije
Investigador Principal

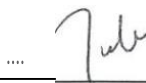
"XANTOGRANULOMA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE PACIENTES EN EL DEPARTAMENTO DE DERMATOPATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

Este trabajo fue realizado en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en la División de Dermatología bajo la dirección de la Dra. María Elisa Vega Memije.

COLABORADORES:



Dra. María Elisa Vega Memije
Investigador Principal



Dra. Alma Dalia Novelo Soto
Investigador Asociado Principal

AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

Alma Dalia Soto Castellón

Manuel Jesús Novelo Salazar

Césa Gutiérrez Ángulo

Mis hermanos

Dra. María Elisa Vega Memije

Dra. Sonia Toussaint Caire

Dra. María Teresa Hojyio Tomoka

Índice

Dedicatoria/Agradecimientos

Resumen / Abstract

1 Introducción

Materiales y métodos

Análisis estadístico

Resultados

Discusión

Conclusiones

Referencias

XANTOGRANULOMA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE PACIENTES EN EL DEPARTAMENTO DE DERMATOPATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

Novelo-Soto AD¹, Vega-Memije ME²

¹Médico residente de 3° año de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

²Médico adscrito del departamento de Dermatopatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

INTRODUCCIÓN. El xantogranuloma es la forma más común de histiocitosis de células no Langerhans. Es una enfermedad casi siempre limitada a la piel y con resolución espontánea. Aunque es diagnosticada frecuentemente por pediatras o dermatólogos, en México no existe información publicada sobre sus características clínicas e histopatológicas. Hasta la fecha, sólo existen tres series de casos publicadas que describen éstas características, la primera de 1989 que incluyó 64 casos de XG, la segunda en 2003 que incluyó 174 casos y la tercera publicada en el 2005, con 129 casos. En los diagnósticos diferenciales, uno de los principales retos es la enfermedad Rosai-Dorfman (ROO) cutánea. La enfermedad ROO y XG juvenil son 2 entidades que con frecuencia presentan características clínicas que se sobreponen. Hasta hace algún tiempo se había basado su diagnóstico en las características histopatológicas de éstas enfermedades, como la presencia de emperipolesis y positividad S100 en Enfermedad ROO, sin embargo, se han reportado casos de xantogranuloma que también comparten estas características, haciendo aún más problemático diferenciar éstas dos entidades.

OBJETIVOS. Describir las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con xantogranuloma del Departamento de Dermatopatología del Hospital General "Manuel Gea González" y la presencia de emperipolesis y expresión de S100 y CD68 en éstos casos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, en el Departamento de Dermatopatología. Se incluyeron todos los expedientes clínicos del año 1984 a 2019 con diagnóstico histológico de xantogranuloma que contaban con datos clínicos, fotográficos e histopatológicos e inmunotinción con S100 y CD68.

RESULTADOS. Se incluyeron un total de 34 casos. El 58.8% fueron del sexo masculino. El rango de edad de los pacientes fue de 5 meses a 63 años. El 50% de las lesiones se presentaron en los 5 primeros años de vida. La topografía más frecuente fue en cara (55.8%). Sólo 2 casos (5.8%) se presentaron con lesiones diseminadas. La morfología más frecuente fue de neoformaciones papulares (67.6%) y solitarias (70.5%). La media de tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue de 0.99 años. La mayoría de las lesiones eran asintomáticas (79.4%). En ningún caso se reportó compromiso extracutáneo. En todas las lesiones presentaban infiltrado inflamatorio compuesto por histiocitos, células espumosas, linfocitos y células gigantes multinucleadas. Todas las lesiones mostraron positividad a la inmunotinción con CD68. Se encontró presencia de emperipolesis en 9 casos (26.4%). La célula fagocitada con mayor frecuencia fue linfocito (88.8%). De los casos con presencia de emperipolesis 8 presentaron positividad a la inmunotinción de S100 con patrón nuclear (88.8%).

CONCLUSIÓN. Se reportaron las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con XG del Departamento de Dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Nuestra información apoya los datos existentes en la literatura, que el XG es una entidad benigna y autolimitada, aunque puede persistir por años. En las características histológicas, encontramos positividad nuclear de S100 y presencia de emperipolesis en 9 casos de XG, lo que dificulta el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y ROO, así que se deben buscar otros hallazgos histopatológicos que ayuden a identificar ésta enfermedad (presencia de histiocitos vacuolados, células gigantes multinucleadas tipo Touton, algunos linfocitos y eosinófilos y proliferación vascular).

PALABRAS CLAVE: xantogranuloma; histiocitosis; emperipolesis; S100; CD68

XANTHOGRANULOMA. CLINICAL AND HISTOLOGIC FINDINGS IN PATIENTS FROM THE DERMATOPATHOLOGY DEPARTMENT AT DR. MANUEL GEA GONZALEZ HOSPITAL

Novelo-Soto AD¹, Vega-Memije ME²

¹ Médico residente de 3° año de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

² Médico adscrito del departamento de Dermatopatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

BACKGROUND. Xanthogranuloma is the most frequent form of non-Langerhans Histiocytoses. The disease is often skin-limited and has spontaneous remission. Although it is frequently diagnosed by pediatricians and dermatologists, in Mexico there are no published reviews about its clinical and histopathologic findings. Until now, there are only three published case series that describe these features, the first one included 64 cases and was published in 1989, the second one included 174 cases and was published in 2003 and the third one included 129 cases and was published in 2005. In the differential diagnosis, it is difficult to distinguish Cutaneous Rosai-Dorfman Disease (CRDD) from XG. CRDD and XG are two diseases that can have similar clinical findings. Until recently, we rely the diagnosis on the histologic findings of these two diseases, such as the presence of emperipolesis and S100 expression in CRDD, however there are reports of XG cases that also show these findings, making the differential diagnosis even more difficult.

OBJECTIVE. Describe the clinical and histologic findings patients with xanthogranuloma at the Dermatopathology Department from Dr. Manuel Gea González Hospital and the presence of emperipolesis, S100 expression and CD8 expression.

METHODS . We conducted an observational, descriptive, retrospective and transversal study at Dr. Manuel Gea González Hospital, in the Dermatopathology Department from year 1984 to 2019. We included all the clinical files with histologic diagnosis of xanthogranuloma that had complete clinical, photographic and histologic files and immunostain with S100 and CD68.

RESULTS. We included 34 cases. 58.8% were male. The age range from 5 months-old to 63 years-old. 50% of the lesions appeared before age of five. The most frequent localization was the face (55.8%). Only 2 cases (5.8%) were disseminated to all segments. The most common morphology was as papule (67.6%) most of them solitary (70.5%). Most of them were asymptomatic (79.4%). There was no extracutaneous involvement reported. All the cases showed inflammatory infiltrate composed by foamy cells, lymphocytes and giant multinucleated Touton cells. All the cases showed CD8 expression. We found presence of emperipolesis in 9 cases (26.4%). The most frequent engulfed cell was lymphocyte (88.8%). Of the cases with presence of emperipolesis, 8 of them showed S100 expression with nuclear pattern (88.8%).

CONCLUSION. We reported the clinical and histopathologic features of patients with xanthogranuloma from the Dermatopathology Departments at Dr. Manuel Gea González Hospital. Our findings support the published data in the literature, that XG is a benign entity with spontaneous remission within years. In the histologic features we found presence of emperipolesis and nuclear S100 expression in 9 cases of XG, this makes it difficult to differentiate XG from CROO, so we have to rely in other clinical findings that help us identify this disease (such as presence of foamy cells, giant multinucleated Touton cells, some lymphocytes and eosinophils and vascular proliferation).

KEYWORDS : xanthogranuloma; histiocytoses; emperipolesis; S100; CD68

INTRODUCCIÓN

El término xantogranuloma (XG) fue acuñado por primera vez en 1954 por Helwing y Macknay, quienes describieron las características histopatológicas de éstas lesiones. El XG es una proliferación histiocítica benigna que afecta principalmente la piel, como neoformación de aspecto nodular. Es la presentación más común de histiocitosis de células no Langerhans (HCNL).¹

Las histiocitosis representan un grupo de enfermedades proliferativas raras que se caracterizan por la acumulación de macrófagos y células dendríticas en diferentes tejidos de niños y adultos.^{1,2} Existen 2 grupos de histiocitosis de importancia cutánea: La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) y la histiocitosis de células no Langerhans (HCNL).²

Los macrófagos y las células dendríticas forman parte del sistema fagocítico mononuclear.

Célula	Linaje	Función	CD68	S100	CD1a	Langerina
Histiocito	Macrófago tisular	Fagocitar células apoptóticas, patógenos y material extraño	Positivo	Positivo* Negativo**	Negativo	Negativo
Célula de Langerhans	Célula dendrítica	Presentadora de antígenos	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
*S100 es positivo en histiocitos de enfermedad de Rosai Dorfman cutánea **S100 es negativo en histiocitos de xantogranuloma						

El motivo por el cual existe proliferación de estas células es desconocido. Se cree que es un proceso reactivo a un daño tisular.³

Las histiocitosis de células no Langerhans cutáneas se pueden dividir en dos: la familia de los xantogranulomas y la familia no xantogranulomatosa. La familia de los xantogranulomas incluye: el xantogranuloma juvenil y el del adulto, entre otras. La familia no xantogranulomatosa está representada por la enfermedad de Rosai Dorfman cutánea (RDDC).^{2,4}

La frecuencia de esta enfermedad es desconocida en México.⁴ Afecta más a lactantes varones con una relación de 2 a 4:1. Es una enfermedad con baja morbilidad, ya que las lesiones son autolimitadas y rara vez requieren tratamiento.⁵ La morbilidad es alta cuando existe involucro ocular.^{6,7} La edad de presentación más común es en los primeros dos años de vida, aunque se han reportado presentaciones en adultos hasta en un 10%.^{5,7}

Clínicamente se manifiesta con neofórmaciones pápulo-nodulares, únicas o múltiples, color amarillo-marrón, firmes y asintomáticas. El color amarillo es por acumulación de histiocitos con lípidos en su interior (células espumosas). Las lesiones suelen tener un curso autolimitado, con una tendencia a la resolución espontánea en meses a años, lo más común es que sea a los 3 a 6 años. Rara vez se asocia con manifestaciones sistémicas. No se asocia con alteraciones lipídicas ni metabólicas.²

La topografía más frecuente es cabeza y cuello.^{5,8} Se han reportado sólo en el 3%, localizaciones extracutáneas: ojo, cerebro, pulmón, hígado y bazo, siendo la afección ocular la manifestación extracutánea más frecuente y puede llevar a complicaciones serias como hifema, glaucoma secundario y ceguera.⁷ Los pacientes con más riesgo de compromiso ocular son niños menores de 2 años con múltiples lesiones cutáneas.^{5,7} En adultos usualmente se presenta con lesiones solitarias y persistentes.^{2,8}

Se ha propuesto asociación de XG con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ). De hecho la presencia de xantogranuloma juvenil puede ser la manifestación inicial en individuos con neurofibromatosis tipo 1. Su prevalencia en adultos con NF1 se estima en 0.7% y en niños en 37%.⁹

Se ha estimado que los individuos con NF1 y XG tienen un riesgo hasta 30 veces mayor de desarrollar LMMJ, que individuos con NF1 que no tienen XG.^{9,10,41} Sin embargo esto ha sido cuestionado ya que en largas series de pacientes con NF1 y XG no se encontró mayor incidencia de leucemia infantil.^{11,12,13}

El diagnóstico de XG se hace con el estudio histológico, que muestra histiocitosis de células no Langerhans, la diferenciación entre los diferentes subtipos se basa en estudios de inmunohistoquímica y la correlación clínica.^{2,6}

Histológicamente se presenta como una neoformación dérmica bien circunscrita. Las lesiones bien desarrolladas están constituidas por un infiltrado difuso o nódulos de células espumosas, macrófagos, células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño y tipo Touton, algunos linfocitos y eosinófilos. Las lesiones en regresión muestran proliferación de fibroblastos y fibrosis que reemplaza parte del infiltrado.⁶ Las tinciones de inmunohistoquímica juegan un papel importante en diferenciar esta enfermedad de otras HCNL. El XG presenta histiocitos CD68 positivos y negativos para S100 y CD1a.^{6,8}

Los diagnósticos diferenciales clínicos e histopatológicos incluyen nevo de Spitz, mastocitosis, dermatofibroma y enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea.^{2,14} Ésta última es una entidad benigna y autolimitada, que se presenta de manera más tardía, principalmente en la cuarta y quinta década de vida. Lo más común es que se presente de forma ganglionar o sistémica, con linfadenopatía y compromiso extraganglionar. La forma cutánea pura es la menos frecuente representando el 3% de los casos. Se presenta con pápulas y nódulos amarillo-marrón, que la pueden hacer clínicamente indistinguible del XG. El estudio histológico es el estudio de elección para confirmar el diagnóstico. La enfermedad RDDC se caracteriza por histiocitos CD68 y S100 positivos y negativos para CD1a.^{14,15,16} Los patólogos se apoyan en inmunoreactividad para S100, la presencia de emperipolesis y otros hallazgos como abundantes células plasmáticas, histiocitos de citoplasma pálido, estroma fibroso y proliferación vascular para distinguir Rosai-Dorfman cutánea de XG.^{1,4,16} La emperipolesis se refiere a la presencia de células intactas en el interior de los histiocitos y no es un hallazgo exclusivo de enfermedad RDDC, se ha identificado en estudios histológicos de médula ósea de neoplasias hematológicas como linfoma No-Hodgkin. Sin embargo, dentro de las enfermedades cutáneas, RDDC hasta hace poco era la única condición reportada en la literatura que presenta emperipolesis.^{17,18}

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con la enfermedad RDD cutánea, ya que ésta con mucha frecuencia se puede acompañar de linfadenopatía e infiltración de tejido linfoide en senos paranasales. Aunque también puede tener un curso benigno y distribución limitada, a diferencia del XG, suele presentar recurrencia y mayor morbilidad, por lo que se han descrito diferentes modalidades de diagnóstico y tratamiento como corticosteroides, radioterapia y excisión quirúrgica.¹⁹

La regresión espontánea de las lesiones es el curso natural del XG.^{4,5,8} El tratamiento está indicado en caso de compromiso extracutáneo. Los corticosteroides tópicos, orales o intralesionales son el tratamiento de primera línea para disminuir la actividad inflamatoria de las células. La radioterapia es el tratamiento de elección en los casos en los que está contraindicado el uso de corticosteroides como la presencia de glaucoma. También se han descrito otros tratamientos como vinblastina, isotretinoína, metotrexato y la resección quirúrgica.^{6,20}

Como justificación de este estudio, aunque el XG es la forma más común de histiocitosis de células no Langerhans, en México no existe información publicada sobre sus características clínicas e histológicas. Uno de los principales diagnósticos diferenciales es la enfermedad ROO cutánea. La enfermedad ROO y xantogranuloma juvenil son 2 entidades que con frecuencia presentan características clínicas que se superponen. Hasta hace algún tiempo se había basado su diagnóstico en la presencia de emperipolesis y positividad S100 en Enfermedad Rosai-Orfman, sin embargo, se han reportado casos de xantogranuloma que también comparten estas características.²²

El objetivo principal de este estudio fue describir las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con xantogranuloma del departamento de Dermatopatología del Hospital General "Manuel Gea González" y la presencia de emperipolesis y expresión de S100 y C068 en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. En el cual se incluyeron los expedientes de pacientes con diagnóstico histológico de xantogranuloma en el departamento de Dermatopatología. Los criterios de selección fueron: expedientes de pacientes con diagnóstico histológico de xantogranuloma y que contaran con datos clínicos, archivos fotográficos y estudio histopatológico compatible con xantogranuloma e inmunotinción con S100 y C068.

Los criterios de exclusión fueron: los casos en los que no concordó el diagnóstico histológico con XG y aquellos en los que el material se encontró en mal estado o no fue valorable.

Se describieron las características clínicas de las lesiones, recolectando datos sobre la morfología, tamaño y número de lesiones, topografía y tiempo de evolución, la presencia de síntomas o compromiso extracutáneo.

En las características histopatológicas se describió el epitelio, el infiltrado inflamatorio, presencia de histiocitos, células espumas, linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y células gigantes multinucleadas tipo Touton. Se evaluó la positividad de CD68 y S100 y se buscó la presencia de emperipolesis, y en caso de encontrarse, se identificó el tipo de célula fagocitada (linfocito, eosinófilo o neutrófilo).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 34 pacientes con diagnóstico histológico de xantogranuloma. Se excluyó 1 caso en el que no se pudo confirmar el diagnóstico. El 58.8% de los casos fueron del sexo masculino. El rango de edad de los pacientes fue de 5 meses a 63 años, (mediana de 7.5 años; media \pm DS 13.86 \pm 18.74 años). El 50% de las lesiones se presentaron en los 5 primeros años de vida y 1 caso con presentación desde el nacimiento. Se presentaron 5 casos (14%) en edades entre los 6 y 15 años. Los 11 (32%) casos restantes se presentaron después de los 15 años de edad. **TABLA 1**

En cuanto a las características clínicas de las lesiones observamos que la topografía más frecuente fue en cara (55.8%). Sólo 2 casos (5.8%) se presentaron con lesiones diseminadas a todos los segmentos. De los casos con lesiones múltiples el 88.8% se presentaron en los primeros 2 años de vida, solo 1 caso se inició a los 7 años de edad. Todos los casos que se presentaron en adultos, eran lesiones solitarias. La morfología más frecuente fue de neoformaciones de aspecto papular cupuliformes (61.7%) y la presentación predominante fue de lesión solitaria (70.5%). La mayoría de las lesiones (61.8%) fueron menores a 5 mm de diámetro. Cuando la presentación era con lesiones múltiples todas midieron más de 5 mm, con un rango de 5-20 mm. **FIGURA 1** La media de tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue de 0.99 años.

Los principales diagnósticos diferenciales clínicos fueron: nevo intradérmico (5.8%), nevo de Spitz (5.8%), granuloma piógeno (5.8%), angioma (5.8%), pápula fibrosa (5.8%), neuroma (5.8%), tricoepitelioma (5.8%) y esteatocistoma (5.8%). La mayoría de las lesiones eran asintomáticas (79.4%). En aquellos casos sintomáticos, sangrado (5.8%) y prurito (5.8%) fueron las principales manifestaciones. En ningún caso se reportó compromiso extracutáneo. **TABLA 2**

En cuanto a las características histológicas todas las lesiones presentaban infiltrado inflamatorio compuesto por histiocitos, células espumosas, linfocitos y células gigantes multinucleadas. La

mayoría de las lesiones presentaban una densidad de infiltrado inflamatorio ++ dispuesto de manera difusa (55.8%). El infiltrado inflamatorio contenía eosinófilos en un 52.9% de los casos. La mayoría de las lesiones no presentaron neutrófilos (94%). Ninguna lesión presentó células plasmáticas como parte del infiltrado inflamatorio. La mayoría de las lesiones presentaron epitelio aplanado (88.2%) y separación de las fibras de colágena (94.1%). **FIGURA 2 Y TABLA 3** Todas las lesiones mostraron positividad a la inmunotinción con CD68. Se encontró presencia de emperipolesis en 9 casos (26.4%). La célula fagocitada con mayor frecuencia fue linfocito (88.8%). De los casos con presencia de emperipolesis 8 presentaron positividad a la inmunotinción de S100 con patrón nuclear (88.8%), el patrón más frecuente de inmunotinción fue focal (77.7%). **FIGURA 2 Y TABLA 4**

DISCUSIÓN

El xantogranuloma es la forma más común de histiocitosis de células no Langerhans. Se trata de una enfermedad casi siempre limitada a la piel y con resolución espontánea

Hasta la fecha, sólo existen tres series de casos publicadas que describen las características clínicas e histopatológicas de XG, la primera de 1989 que incluyó 64 casos de XG, la segunda en 2003 que incluyó 174 casos y la tercera realizada en el 2005, con 129 casos. Todas concluyen que el XG es un tumor histiocítico poco común de la infancia, que generalmente se presenta de forma solitaria, con un pronóstico benigno, las lesiones generalmente se autolimitan, y en caso de ser persistentes el tratamiento de elección es la excisión quirúrgica, solo en el caso de compromiso sistémico está indicado el tratamiento con quimioterapia. En las características histológicas, los histiocitos muestran positividad para CD68 y negatividad para S100 y CD1a.

Se publicó un estudio en el 2018, por Ruby et, que incluyó 35 casos con diagnóstico histopatológico de xantogranuloma, a los cuales se les realizó inmunohistoquímica para S100 y búsqueda de emperipolesis. En los resultados se reportó que 10 casos presentaron emperipolesis y diferentes grados de positividad de S100. Todos presentaron características histológicas de XG como: infiltrado dérmico nodular denso por histiocitos y células espumosas mezcladas con células gigantes multinucleadas tipo Touton, linfocitos, eosinófilos. Ninguno presentó otros hallazgos histológicos compatibles con enfermedad RDD cutánea. En este estudio se concluye que la presencia de

emperipolesis y expresión de S100 no está bien descrita en XG. Por muchos años, se ha basado el diagnóstico de RDD cutáneo en la presencia de estos dos hallazgos histológicos. La expresión variable de S100 y presencia de emperipolesis en XG puede contribuir a un mal diagnóstico de RDD. Es importante hacer una buena correlación clínico patológica para llegar al diagnóstico correcto. La enfermedad de RDD cutánea pura es rara y suele afectar edades más tardías y no tiende a resolver de forma espontánea.²³

En este estudio encontramos que, similar a lo reportado en la literatura es una enfermedad que se presenta en la infancia, sobre todo, en los primeros 3 años de vida, con predilección por el sexo masculino y que afecta principalmente cabeza y cuello.

La presentación más frecuente es como neoformación de aspecto pápular solitaria asintomática. Los casos con lesiones múltiples o enfermedad diseminada son poco comunes. Sin embargo, en nuestra población las presentaciones en etapa adulta fueron más frecuentes de lo que se ha reportado en la literatura, encontrándose un 32% de las lesiones con aparición después de los 15 años de edad, comparado con lo reportado en la literatura de un 10%. En nuestra población no se reportó compromiso extracutáneo.

En cuanto a las características histológicas, en este estudio, similar a lo que se reporta los hallazgos más frecuentes son de una proliferación dérmica, con infiltrado inflamatorio difuso compuesto por histiocitos, células espumosas, células gigantes multinucleadas y ocasionalmente algunos linfocitos. Más de la mitad de los casos (52.9%) presentaron eosinófilos en el infiltrado, porcentaje superior a lo reportado en la literatura. Todas las lesiones presentaron positividad a inmunotinción con CD68.

Encontramos la presencia de emperipolesis y expresión de S100, solo en el 26.4% de los casos, menos frecuente que comparado con el estudio previo de Ruby et al. A pesar de que ambos estudios tenían un número similar de casos. Es conveniente realizar esta búsqueda histológica con otros grupos poblacionales para darle importancia a estos hallazgos.

Existen otros cambios muy sutiles que pueden ayudar a diferenciar éstas enfermedades. El xantogranuloma de manera clásica se caracteriza por una mezcla de histiocitos epitelioides o fusiformes y células gigantes multinucleadas tipo Touton. En la enfermedad Rosai-Dorfman también se pueden observar éstas células gigantes multinucleadas, pero no se sabe con qué frecuencia. Tradicionalmente la enfermedad Rosai-Dorfman consiste en histiocitos epitelioides con citoplasma pálido y núcleo grande vesicular con nucléolo prominente mezclado con un infiltrado linfoplasmático denso. Las células plasmáticas son un hallazgo muy frecuente en esta enfermedad casi en el 100% de los casos.²⁰

CONCLUSIÓN

Se reportaron las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con XG del Departamento de Dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Nuestra información apoya los datos existentes en la literatura, que el XG es una entidad benigna y autolimitada, aunque puede persistir por años. En nuestro estudio la enfermedad predominó en el sexo masculino, la edad de presentación más frecuente fue en los primeros 5 años de vida, sólo el 32% (11 casos) se presentaron después de los 15 años de edad. La topografía predominante fue en cara y la mayoría de las lesiones eran neoformaciones de aspecto papular, solitarias y asintomáticas. Sólo dos casos se presentaron con lesiones diseminadas a todos los segmentos. En los casos que presentaron lesiones múltiples, fueron dentro de los primeros 2 años de vida. La media del tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue de 0.99 años. En ningún caso se reportó compromiso extracutáneo.

En cuanto a las características histológicas todas las lesiones presentaron infiltrado inflamatorio compuesto por histiocitos, células espumosas y células gigantes multinucleadas. La presencia de eosinófilos se reportó en el 52.8% de los casos. Todas las lesiones presentaron positividad a la inmunotinción con CD68. Se encontró presencia de emperipolesis en 9 casos y de éstos, 8 casos presentaron positividad a la inmunotinción con S100, principalmente de manera focal.

REFERENCIAS

- ¹ Batista AC, Mendonça EF, Arantes-Elias LS, Andrade BA, et al. Nonlipidized juvenile xanthogranuloma: an unusual variant with a potential diagnostic pitfall. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76(2):295-9
- ² Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672-2681
- ³ Strehl JO, Stachel KD, Hartmann A, Agaimy A. Juvenile xanthogranuloma developing after treatment of Langerhans Cell histiocytosis: case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(7):720-5
- ⁴ Hernández A, Baselga E, Drolet BA, Esteril NB. Juvenil xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:355-67
- ⁵ Cypel TK, Zuker RM. Juvenile xanthogranuloma: case report and review of the literature. *Can J Plast Surg* 2008;16(3):175-7
- ⁶ Denher LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol* 2003;27(5): 579-593
- ⁷ Pantalon A, Tudor S, Mihai D, Zurac S, et al. Iris juvenile xanthogranuloma in an infant: spontaneous hyphema and secondary glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2017; 61(3): 229-236
- ⁸ López I, Rodríguez M, Ramos JA. Xanthogranuloma juvenil solitario. *Dermatología Rev Mex* 2007;51(3):112-16
- ⁹ Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. Neurofibromatosis tipo 1: más que manchas café con leche, efélides y neurofibromas. Parte 11. Actualización sobre otras manifestaciones cutáneas características de la enfermedad. NF1 y cáncer. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107(2):521-2
- ¹⁰ Benessahraoui M. Leucémie myélomonocytaire juvenile, xanthomes et neurofibromatose de Type 1. *Arch Pediatr* 2003;10:891-4
- ¹¹ Raygada M, Arthur DC, Wayne AS, Rennert OM, et al. Juvenile xanthogranuloma in child. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(1):173-5
- ¹² Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol* 2004;21(2):97-101
- ¹³ Gutman OH, Gurney JG, Shannon KM. Juvenile xanthogranuloma. Neurofibromatosis 1, and juvenile chronic myeloid leukemia. *Arch Dermatol* 1996;132(11):1390-1
- ¹⁴ Gameiro A, Gouveia M, Cardoso JC, Tellechea O. Histological variability and the importance of clinicopathological correlation in cutaneous Rosai-Dorfman disease. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):634-637
- ¹⁵ Landim FM, Ríos H de O, Costa CO, Feitosa RG, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease. *An Bras Dermatol* 2009; 84: 275-278
- ¹⁶ Wang K, Chen W, Liu H, Huang C, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: clinicopathological profiles, spectrum and evolution of 21 lesions in six patients. *Br J Dermatol* 2006;154(2):77-286.
- ¹⁷ Rastogi V, Sharma R, Misra SR, Yadav L, et al. Emperipolesis - a review. *J Clin Diagn Res* 2014;8(12):02
- ¹⁸ Dzieciot J, Lemancewicz D, Ktoczko J, Bogustowicz W, et al. Megakaryocytes emperipolesis in bone marrow of the patients with non-hodgkin's lymphoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2001;39(2):142- 143
- ¹⁹ Jian-Xin X, Xian-Hua J, Yan M, Xue L, et al. Combined treatment for cutaneous Rosai Dorfman disease: a report of 2 cases. *Int J Clin Exp Med* 2013;6(9):822-27
- ²⁰ Arun A, Biswanath N, Prabodh CM, Mallika P. Multiple generalized xanthogranuloma in adult: case report and treatment. *Indian J Dermatol* 2011;56(2):197-199
- ²¹ Cohen B, Hood A. Xanthogranuloma: report on clinical and histologic findings in 64 patients. *Pediatr dermatol* 1989;6(4):262-6
- ²² Janssen D, Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 129 patients from the kiel pediatric tumor registry. *Am J Surg Pathol* 2005;29(1):21-28
- ²³ Ruby KN, Deng AC, Zhang J, LeBlanc RE, et al. Emperipolesis and S100 expression may be seen in cutaneous xanthogranulomas: A multi-institutional observation. *J cutan pathol* 2018;45:667-673

FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1

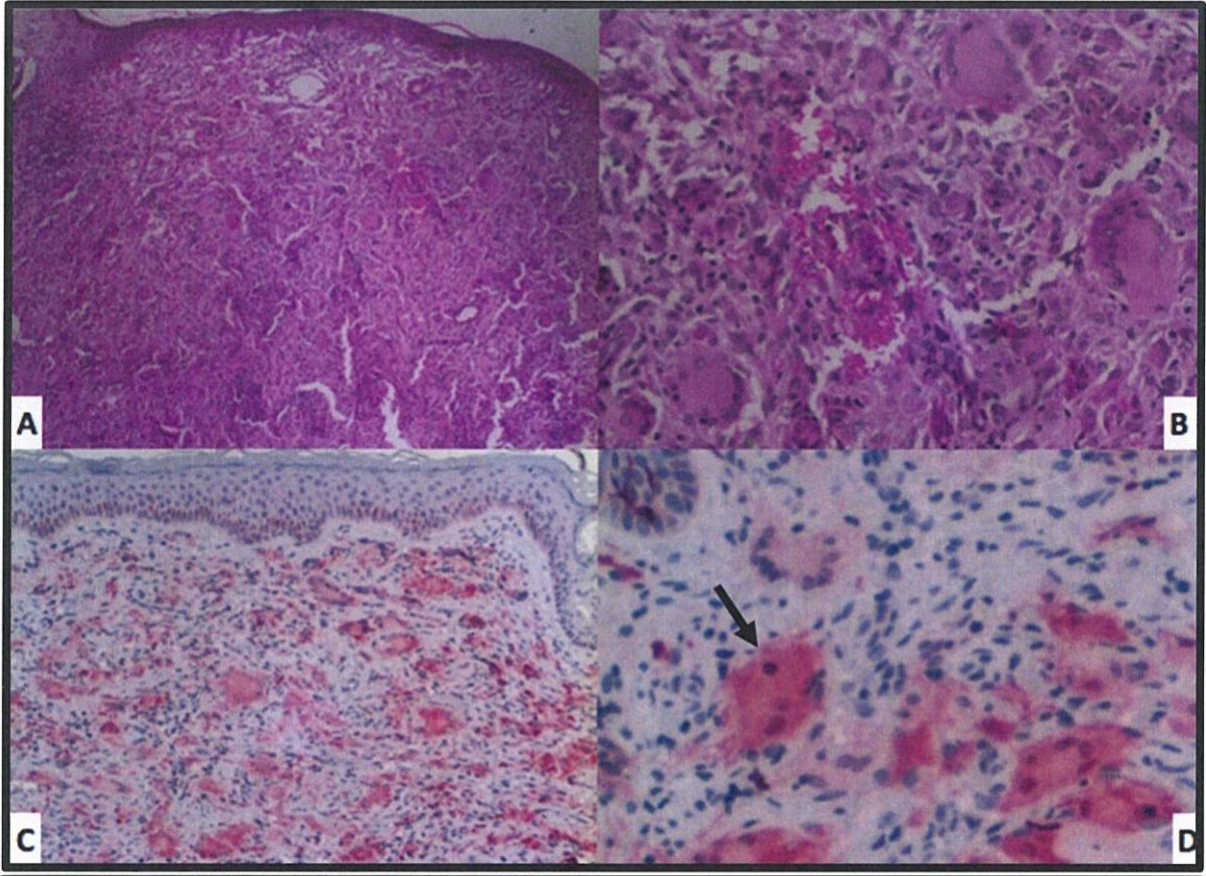
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS LESIONES



A. Masculino de 1 año con múltiples lesiones **B.** Neoformación de aspecto papular amarillenta **C.** Femenino de 67 años con lesión solitaria **D.** Femenino de 4 años con lesión solitaria

FIGURA 2

**CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LOS CASOS CON
XANTOGRANULOMA**



A. B. Magnificación muestra lesión nodular compuesta por infiltrado dérmico denso con histiocitos, células espumosas, células gigante multinucleadas y linfocitos (H&E x4,x10)
C. Histiocitos muestran expresión difusa de CD68 (x4) **D.** Células gigantes multinucleadas muestran expresión focal de S100 (x10). **Flecha.** Emperipolesis de linfocito

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS CASOS CON XANTOGRANULOMA

	No	%
Sexo		
	Masculino	20 58
	Femenino	14 41
Edad (media)		13
Edad de presentación		
	0-5 años	17 50
	6-15 años	5 14
	Mayores 15 años	12 35

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE CASOS CON XANTOGRANULOMA

		NO.	%	<15 ANOS	>15 ANOS
TOPOGRAFÍA					
	Piel cabelluda	1	2.9	1	0
	Cara	19	55.8	12	7
	Cuello	1	2.9	1	0
	Tronco	3	8.8	3	0
	Extremidades	11	32.3	7	4
	Diseminada	2	5.8	2	0
MORFOLOGÍA					
	Pápula	21	61.7	10	11
	Nódulos	10	29.4	9	1
	Pápulas y nódulos	3	8.8	3	0
TAMAÑO					
	<5mm	21	61.7	10	11
	>5mm	13	38.2	12	1
# LESIONES					
	Solitaria	24	70.5	13	11
	Múltiples	9	26.4	9	0
	NA	1	2.9	0	1
TIEMPO EVOLUCIÓN					
	0-6 meses	20	58.8	11	9
	6-12 meses	7	20.5	4	3
	>12 meses	7	20.5	7	0
SINTOMATOLOGÍA					
	Asintomática	30	79.4	20	10
	Prurito	2	5.8	2	0
	Dolor	1	2.9	0	1
	Sanq rado	2	5.8	1	1

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LOS CASOS CON XANTOGRANULOMA

Característica Histológica		Número	Porcentaje
Epitelio aplanado		34	100
Infiltrado inflamatorio	*	5	14.7
	**	19	55.8
	***	10	29.4
Histiocitos		34	100
Células espumosas		34	100
Células gigantes multinucleadas		34	100
Linfocitos		34	100
Eosinófilos		18	52
Neutrófilos		2	5.8
Células plasmáticas		0	0
Colágena separada		32	94.1

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS CON EMERIPPOLESIS Y S100 +

CASO	Emperipolesis	Célula fagocitada	CD68(+)	S100(+)	Diagnóstico Histológico
1	Presente	Linfocito	Positivo	Negativa	XG
2	Presente	Linfocito	Positivo	Focal	XG
3	Presente	Linfocito	Positivo	Focal	XG
4	Presente	Linfocito	Positivo	Focal	XG
5	Presente	Linfocito	Positivo	Focal	XG
6	Presente	Linfocito	Positivo	Focal	XG
7	Presente	Linfocito	Positivo	Focal	XG
8	Presente	Neutrófilo	Positivo	Focal	XG
9	Presente	Linfocito	Positivo	Difusa	XG