

XANTOMA PLANO DIFUSO CON ARTRITIS, SEROSITIS, ERITEMA NODOSO,  
VASCULITIS Y LEUCEMIA MIELOMONOCITICA  
DESCRIPCION DE UN CASO CON AUTOPSIA

MIGUEL J. MAXIT, RICARDO A. PAZ

*Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata*

**Resumen** Se presenta una mujer que consultó por xantelasma grave cuando tenía 57 años de edad y falleció 10 años más tarde con una compleja enfermedad sistémica. Los estudios que se le realizaron descartaron que tuviera hiperlipemia, hipercolesterolemia, amiloidosis o diabetes. Tampoco tenía paraproteinemia ni proteinuria de Bence Jones. Cuatro años después de la primera consulta apareció monocitosis que persistió, con valores variables, en la mayoría de los hemogramas que se le realizaron. Meses después se comenzó a palpar el bazo, que con los años alcanzó un gran tamaño, y se observó una hemopatía proliferativa que se consideró como posiblemente reactiva porque no pudo ser caracterizada con certeza en los estudios hematológicos ni en tres biopsias medulares. Durante el curso de su enfermedad tuvo complicaciones sistémicas recidivantes, vinculables a fenómenos inmunológicos, tales como artritis, pleuro pericarditis, arteritis, eritema nodoso y miositis, que respondían, al menos parcialmente, a tratamientos con corticoides e inmunosupresores, con dependencia a los corticoides. Tuvo episodios bruscos unilaterales de vértigo de tipo Ménière con sordera que mejoraron con corticoides y se atribuyeron a vasculitis y también sufrió una conjuntivitis pertinaz. Cuando los xantomas se extendieron a la frente y al tórax se favoreció el diagnóstico de xantoma plano difuso (XPD). Su último ingreso al hospital fue por una grave faringo-esofagitis moniliasica y falleció luego de una breve internación. En la autopsia, el diagnóstico de la enfermedad principal fue el de leucemia mielomonocítica crónica con infiltrados viscerales y la causa de muerte una úlcera duodenal aguda perforada. Se discuten las posibles relaciones entre el XPD, los fenómenos de tipo inmunológicos y la leucemia mielomonocítica.

**Palabras clave:** xantoma plano difuso, vasculitis, leucemia mielomonocítica

**Abstract** *Plane diffuse xanthoma with arthritis, serositis, erythema nodosum, vasculitis and myelomonocytic leukemia. Description of a case with autopsy.* A 57-year-old woman consulted for a severe xanthelasma followed by a severe and complex systemic disease and died ten years later with xantomas extended to the face and trunk. Her lipid and cholesterol levels were normal but HDL was below normal values. Diabetes as well as amiloidosis, paraproteinemia and Bence Jones protein in urine were not found. Three years after her initial consultation monocytosis appeared in most but not all of her hemograms. Soon after her spleen was palpable and became very large. She had three bone marrow biopsies showing progressive white cell hypercellularity that was considered as possibly reactive. During her long illness she had recurrent conjunctivitis and systemic complications such as arthritis, pleural and pericardial effusions, vasculitis, sudden deafness with Ménière-like vertigo, erythema nodosum and myositis that responded, at least partially, to steroid treatments though she remained corticoid dependent in order to control her more severe symptoms. Those complications were considered to be probably due to vasculitis or immune phenomena. After a long follow up it was clear that her disease was better classified as diffuse plane xanthoma (DPX) related to a myeloproliferative syndrome and vasculitis. Her final hospitalization was due to a severe esophageal moniliasis and she died a few days later. An autopsy was performed and a chronic myelomonocytic leukemia was the final diagnosis. The ultimate cause of death was a perforated acute duodenal ulcer with peritonitis. Possible relations between DPX, immunologic reactions and myelomonocytic leukemia are discussed.

**Key words:** diffuse plane xantoma, vasculitis, myelomonocytic leukemia

Presentamos el caso de una mujer que consultó a los 57 años por un grave xantelasma bilateral y bupalpebral de color amarillo amarronado. Descartado

un trastorno lipídico asociado, la evolución de la paciente fue complicándose por la aparición de signos y síntomas sistémicos. Quizá el hecho de no haber considerado inicialmente que un xantelasma extenso, como el de este caso, puede ser un xantoma plano difuso (XPD) - que tiene otras implicancias patológicas asociadas - contribuyó a la dificultad en la interpretación del cuadro clínico y al retardo en el diagnóstico.

Recibido: 2-XI-2000

Aceptado: 26-XII-2000

**Dirección postal:** Dr. Miguel J. Maxit, Hospital Privado de Comunidad  
Córdoba 4545, 7600 Mar del Plata  
Fax: (54-223) 499-0155

e-mail: ddi@hpc.org.ar

## Caso clínico

Una mujer sin antecedentes de importancia consultó en diciembre de 1986, cuando tenía 57 años, por la aparición de xantelasma periorbitario bilateral severo. Los lipidogramas y el proteinograma fueron siempre normales. Una biopsia periorbitaria confirmó el diagnóstico de xantelasma y mostró que tenía células de Touton. La glucemia fue normal hasta que desarrolló una diabetes metacorticoidea. Durante su larga evolución sufrió repetidos episodios de conjuntivitis, derrames pleurales y pericárdicos bacteriológicamente negativos, eritema nodoso, vasculitis, artritis migratriz asimétrica, particularmente de los hombros, tobillos y sacroilíacas, miositis del vasto interno y tendinitis aquileana. En las Tablas 1 y 2, aparecen los hemogramas y los datos de laboratorio más relevantes. En 1990, por primera vez tuvo fiebre que llegó hasta 37.8°C. Las manifestaciones sistémicas mejoraban con la administración de corticoides pero tendían a recaer al disminuir la dosis. El xantelasma progresó notablemente con gran compromiso estético (Fig.1). Tuvo dos episodios de vértigo con sordera súbita, primero en el oído izquierdo y al año siguiente en el derecho, que mejoraron con pulsos de metilprednisona y fueron interpretados como probable vasculitis. Presentó disnea de esfuerzo vinculada con un derrame pericárdico abundante y pleural de menor magnitud. El líquido fue un exudado y la biopsia pleural mostró inflamación crónica inespecífica. Los cultivos para Koch fueron negativos. Hacia fines de 1990 le apareció, por primera vez, monocitosis del 20%. Dos hemogramas

previos, en octubre de 1989 y mayo de 1990 habían mostrado 4 y 3% respectivamente. En marzo de 1991 se comenzó a palpar el bazo que continuó creciendo hasta alcanzar un gran tamaño con el correr de los años. En tres oportunidades realizó consultas externas. En la primera se favoreció el diagnóstico de mieloma que no pudo ser confirmado. La segunda, en otra institución, se debió a un nuevo cuadro de tumefacción de los tobillos. Se diagnosticó artritis reumatoidea. La tercera fue con un reumatólogo que descartó la artritis reumatoidea sin poder llegar a otro diagnóstico. Tres biopsias de la médula ósea mostraron: el 4/9/91: hiperplasia granulocítica con fibrosis reticulínica (¿reactiva?); el 1/10/93: hiperplasia global mieloides y eritroides y el 11/8/98: hiperplasia global con aumento de linfocitos y plasmocitos sin atipias. En todas había moderada fibrosis reticulínica y en ninguna de las tres se llegó a un diagnóstico de certeza al cotejar los hallazgos con los de los extendidos aspirados y los hemogramas. En agosto de 1991, una biopsia de los nódulos del dorso del pie mostró: "tejido fibroadiposo con tabiques vascularizados por arterias y arteriolas con infiltración inflamatoria aguda de la pared. No se ve necrosis fibrinoidea ni eosinófilos". Diagnóstico: "Arteritis aguda". En 1998 los xantomas se extendieron a la frente y al tórax y el cuadro siguió progresando sin mayores variantes. El 22/9/98 tenía 6700 blancos con 66 % de monocitos. La última internación fue breve y se debió a candidiasis esofágica y dolor abdominal. Falleció el 30/10/98. Los diferentes tratamientos que recibió combinaron corticoides con DAINE, con ciclofosfamida y con azatioprina. También recibió antibióticos para tratar infecciones intercurrentes como una miositis infecciosa

TABLA 1.- Resumen de estudios de laboratorios

	Hct%	Hb gr%	Blancos/mm <sup>3</sup>	N%	E%	B%	L%	M%	Plaq./mm <sup>3</sup>
10/89	45	15	5 700	70	1	-	25	4	150 000
3/91	38	12.60	6 300	Met 3 C 12 S 23	2	-	42	18	139 000
11/91	38	13.20	6 800	58	1	-	34	7	-
12/93	39	12.90	3 800	C 10 S 46	2	-	32	10	-
8/98	24	7.70	1 400	71	4	-	15	10	81 000
22/9/98	23	7.50	4 300	17	1	2	14	66	67 000

TABLA 2.- Otros estudios

Glucemia 101 mg/dl.  
 Colesterol 174 mg/dl. Triglicéridos 124 mg/dl. HDL 27 mg/dl. (VN 45-65 mg/dl)  
 Test funcionamiento hepático normales  
 Látex (-) ASLO <200. Ac. Úrico 3.60 mg/dl  
 Células LE (-) Anti DNA (-) FAN (-) Bence Jones (-). Estudios coagulación normales C3 C4 normales  
 Proteinograma normal. VDRL (-)  
 ANCA (-) Microhematuria. H dismórficos (-) C hemáticos (-) Proteinuria (-)  
 Anticuerpos anticardiolipinas (-) Inhibidor lúpico (-) Crioglobulinas (-) IgA IgM IgG normales  
 $\beta$  2 microglobulina 8.127 ng/ml (VN 500-2000) Agosto 1998.  
 Cariotipo 46XX



Fig. 1.— Se observa la intensidad que adquirió el xantelasma.

del vasto interno, confirmada por resonancia nuclear magnética, que se consideró secundaria a un episodio de vasculitis.

El diagnóstico de la autopsia completa, pero en la que no se permitió el examen del sistema nervioso central fue:

- 1) *Xantoma plano difuso con xantelasma y xantomas en la frente y el tórax.*  
*Leucemia mielomonocítica crónica (mieloproliferativa) con hepatomegalia (2050 g), esplenomegalia (1630 g) e infiltrados viscerales.*  
*Adherencias pleurales y sínfisis pericárdica.*  
*Esofagitis erosiva candidiásica. Úlcera péptica perforada, terminal, de la segunda porción del duodeno con desarrollo superficial de monilias y peritonitis.*
- 2) *Cardiomegalia (460 g) con dilatación global.*  
*Arteriosclerosis aórtica ulcerada y calcificada.*  
*Osteoporosis.*

## Discusión

En este caso la aparición de un xantelasma que se consideró al inicio como un problema fundamentalmente estético, por lo inusual de su tamaño con compromiso de ambos párpados, precedió a un conjunto de manifestaciones sistémicas.

El xantelasma y otros xantomas se describen, en aproximadamente la mitad de los casos, en ausencia de hiperlipemia e hipercolesterolemia. Se ha descrito su asociación con algunos síndromes linfoproliferativos con paraproteinemia, particularmente el mieloma y la enfermedad de Waldenström<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</sup>. Los XPD pueden asociarse con algunos síndromes mieloproliferativos como leucemias mioideas y mielomonocíticas crónicas<sup>7, 8</sup> y estos, a su vez, se han descrito asociados a vasculitis<sup>10, 11, 12</sup>. Nuestra paciente tuvo, además, miositis diagnosticada por resonancia nuclear magnética<sup>13</sup> y repetidos episodios de artritis, pleuropericarditis y eritema nodoso.

Consideramos que el xantelasma y algunas de las manifestaciones de vasculitis fueron previas al proceso mieloproliferativo debido a que precedieron, en más de 3 años, a la aparición de monocitosis.

Se sabe que los xantomas no están presentes en la mayoría de los enfermos con hiperlipemia lo cual sugiere otros factores como causales de su formación. Se han postulado causas mecánicas como trauma, infección, inflamación<sup>4</sup>, aumento por parte de los histiocitos-macrófagos de la captación de complejos IgG-LDL o disminución de HDL<sup>6</sup> como ocurrió en este caso.

Otra de las hipótesis que ha intentado explicar la aparición de xantomas en pacientes normolipémicos es que existirían alteraciones primarias de los histiocitos con hiperplasia y xantomización secundaria<sup>1</sup>. Se podría pensar —de acuerdo con dicha explicación— que la alteración inicial sería la formación de monocitos-histiocitos funcionalmente anormales, los que por tal causa se acumularon formando xantomas y, a su vez, que ese déficit funcional podría haber sido el estímulo para la hiperplasia de la progenie monocítica.

La vinculación con fenómenos de tipo inmunológico podría también ser debida al mal funcionamiento de los macrófagos ya que, como se sabe, intervienen en los primeros pasos de la respuesta inmune mediante el procesamiento de los antígenos. La reticulohistiocitosis multicéntrica es considerada por algunos como un proceso reactivo de la línea monocitos-macrófagos. En dicha entidad puede encontrarse xantelasma, serositis y artritis aunque esta última, a diferencia del caso presentado, es generalmente destructiva<sup>14</sup>.

El tema de las proliferaciones histiocitarias es confuso<sup>15</sup> y en parte se ve dificultado porque si bien el concepto de "sistema retículoendotelial" fué abandonado con razón, se lo reemplazó por el de "sistema retículo histiocitario". En este se agrupan células no fagocíticas como las de Langerhans, también conocidas como histiocitos X, y las células reticulares dendríticas e interdigitantes de los ganglios por una parte, con células cuya función fagocítica es muy destacada como los diferentes tipos de histiocitos o macrófagos "litorales" de los sinusoides hepáticos, de las trabéculas esplénicas, del tejido conectivo, de la dérmis, del sistema nervioso central y de los senos de los ganglios linfáticos. Si bien ambos tipos celulares, macrofágicos y no macrofágicos, derivarían de los mismos precursores de la médula ósea, se diferencian entre ellos precozmente tanto desde el punto de vista histológico como funcional, inmunohistoquímico y ultraestructural<sup>16</sup>.

Los monocitos se originan en la médula ósea de una progenie que se diferencia tempranamente en una línea linfo-plasmocitaria -monocitaria y otra reticular que incluye las células de Langerhans y las reticulares

dendríticas e interdigitantes de los ganglios linfáticos<sup>15</sup>. Los monocitos que pasan de la médula ósea a la sangre emigran de la circulación por diapedesis y una vez extravasados maduran a histiocitos o macrófagos de los tejidos. Las células del grupo no fagocitario también intervienen en el proceso inmune y ese hecho, además de la histogénesis a partir de precursores probablemente comunes, no parecen suficientes para justificar la agrupación de sus patologías. Por el contrario el hacerlo es lo que tiende, en nuestra opinión, a confundir el tema.

El cuadro clínico de la paciente presentada, aún muy resumido, fué muy complejo y difícil de interpretar para los internistas y otros especialistas que fueron consultados. Lo mismo ocurrió a los hematólogos y patólogos que en extendidos de tres biopsias de la médula ósea favorecieron que los hallazgos podían ser reactivos sin llegar al diagnóstico de un proceso mieloproliferativo o al más específico de leucemia mielomonocítica crónica. Revisando el caso retrospectivamente y conociendo los hallazgos de la autopsia nos parece que si bien hubo un error de interpretación, el mismo resulta comprensible debido a lo atípico de la presentación, la persistente ausencia de leucocitosis y las variaciones de las cifras de monocitos con ausencia de formas displásicas. No obstante, desde la aparición de la esplenomegalia, se había postulado como más probable una enfermedad linfoma o mieloproliferativa. Por el hallazgo de infiltrados viscerales es probable que, de no haber fallecido por una intercorriencia, la evolución a una leucemia aguda mielomonocítica se hubiera observado.

Con esta muy somera revisión se quieren destacar las dificultades diagnósticas que pueden presentarse en estas enfermedades infrecuentes y, sobre todo, las implicancias fisiopatológicas que pueden tener los xantomas normolipémicos asociados a manifestaciones sistémicas vinculables con fenómenos inmunológicos. Es posible que mejor conocimiento de las funciones histiocitarias, todavía muy incompleto<sup>17</sup>, facilite en el futuro la comprensión de asociaciones como las que se observaron en el caso presentado.

## Bibliografía

1. Parker F. Normocholesterolemia xanthomatosis (Editorial). *Arch Dermatol* 1986;122: 1253-6.
2. Bergman R. The pathogenesis and clinical significance of xantelasma palpebratum. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 236-42.
3. Lynch PJ, Winkelmann R K. Generalized plane xanthoma and systemic disease. *Arch Dermatol* 1966; 93: 639-46.
4. Modiano M N, Gillet-Terver M N, Reichert S, et al. Xanthomes plans normolipémiques, gammopathie monoclonale, activité antilipoprotéine, hypocoplémentémie. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122: 507-8.
5. Lepeytre P, Chanu M, Seligmann P, Morel P. Xanthome plan normolipémique - Myelome IgG Kappa - Lupus érythémateux. *Ann Dermatol Venereol* 1985; 112:737-8.
6. Feingold K R, Castro G R, Ishikawa Y, Fielding P E, Fielding C J. Cutaneous xanthoma in association with paraproteinemia in the absence of hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1989; 83: 796-802.
7. Williford P M, White W L, Jorizzo J L, Greer K. The spectrum of normolipemic plane xanthoma. *Amer J Dermatopathol* 1993; 15: 572-5.
8. Marcoval J, Moreno A, Bordas X, Gallardo F, Peyrí J. Diffuse plane xanthoma: clinicopathologic study of 8 cases. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 439-42.
9. Escallier F, Dalac S, Sallin D, Lambert D, Bielefeld J, Besancenot J F. Vasculite hypocoplémentémique, paraprotéinémie et xanthomes plans. *Ann Dermatol Venereol* 1988; 115:713-16.
10. Longley S, Caldwell J R, Panush R S. Paraneoplastic Vasculitis. Unique syndrome of cutaneous angitis and arthritis associated with myeloproliferative disorders. *Am J Med* 1986; 80: 1027-30.
11. Greer J M, Longley S, Edwards N L, Eifenbein G J, Panush R S. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. *Medicine* 1988; 67: 220-30.
12. Bourantas K, Vasiliki D M-M, Christou L, Spirindoula F, Drosos A A. Cutaneous vasculitis as the initial manifestation in acute myelomonocytic leukemia. *Ann Int Med* 1994;121: 942-4.
13. Reading P J, Hudgson P, Johnson M A, Jenkins A. A sartorial challenge. *Lancet* 1999;3 54: 996.
14. Gianotti F, Caputo R. Histiocytic syndromes: A review. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 383-404.
15. Cline M J. Histiocytes and Histiocytosis. *Blood* 1994; 84: 2840-53.
16. Jaffe E S, *Surgical pathology of the lymph nodes and related organs*. 2a edición. W B Saunders, 1995; pp. 24-5.
17. Stutman O. La inmunología del futuro. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 29-36.