

Xantogranuloma necrobiótico solitário sem paraproteinemia* *Necrobiotic xanthogranuloma without paraproteinemia**

Danielle Mazziere Macedo¹Sérgio Henrique Hirata²Nílceo S. Michalany³Mílvia Maria Simões e Silva Enokihara⁴Mauro Y. Enokihara⁵

Resumo: O xantogranuloma necrobiótico é doença crônica granulomatosa e xantomatosa, caracterizada por pápulas e placas infiltradas, eritematosas e amareladas, preferencialmente localizadas na região periorbital. É comum associar-se com paraproteinemia e risco aumentado para malignidades hematológicas e linfoproliferativas. Sua patogênese permanece desconhecida. Agentes alquilantes, como clorambucil e melfalan, podem ser utilizados no tratamento com sucesso variável. Relata-se um exemplo dessa rara doença em paciente com lesão única e sem paraproteinemia.

Palavras-chave: Dermatopatias metabólicas; Granuloma; Paraproteinemias; Xantomatose

Abstract: *Necrobiotic xanthogranuloma is a chronic granulomatous and xanthomatous disease, characterized by indurated, nontender, yellowish and erythematous nodules and plaques especially located on the periorbital region. It is commonly associated with paraproteinemia and an increased risk for hematological and lymphoproliferative malignancies. Its pathogenesis remains unclear. Alkylating agents, such as chlorambucil and melphalan may be used to treat the disease with variable success. We report a case of this rare disease in a patient with a solitary tumor and without paraproteinemia.*

Keywords: Granuloma; Paraproteinemias; Skin diseases, metabolic; Xanthomatosis

INTRODUÇÃO

O xantogranuloma necrobiótico (XGN) é doença rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por lesões cutâneas infiltradas, tipicamente eritematosas e amareladas, com localização preferencial na região periorbital.¹ É doença crônica, pode comprometer órgãos internos e tem associação freqüente com paraproteinemia.^{1,2} Seu tratamento é controverso,¹ e há necessidade de acompanhamento pelo risco de desenvolvimento de malignidades hematológicas.^{1,2}

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, de 65 anos, branca, natural e procedente de São Paulo, dona-de-casa, procurou o serviço de Dermatologia em dezembro de 2005.

Relatava aparecimento de lesão única amarelada na face há um ano, assintomática e de crescimento progressivo. Negava antecedentes pessoais de doenças sistêmicas ou uso de medicamentos. Ao exame dermatológico apresentava placa de 3,5cm de diâmetro, eritemato-amarelada, infiltrada, com superfície ulcerada e teleangiectasias na região frontotemporal esquerda (Figuras 1 e 2). Não foram encontradas linfadenopatia, organomegalia ou alteração da musculatura ocular extrínseca.

A investigação laboratorial com hemograma completo, glicemia, perfil lipídico, função renal e hepática, velocidade de hemossedimentação, proteinograma e dosagem de imunoglobulinas apontou normalidade. Realizadas radiografias de tórax, crânio e ossos longos,

Recebido em 27.11.2006.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 14.08.2007.

* Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina (EPM) – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Residente do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina (EPM) – São Paulo (SP), Brasil.

² Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e dermatologista do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina (EPM) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina (EPM) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Doutora em Patologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e patologista do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina (EPM) – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e dermatologista do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina (EPM) – São Paulo (SP), Brasil.



FIGURA 1: Lesão amarelada na região temporal esquerda

que não mostraram lesões líticas. Ressonância nuclear magnética de órbita, ultra-sonografia de abdômen e ecocardiograma não mostraram alterações. Não foi realizado mielograma devido à normalidade do hemograma e à ausência de pico monoclonal na eletroforese de proteínas séricas. A pesquisa de proteinúria de Bence Jones não demonstrou a presença de cadeias leves na urina.

A paciente apresentou exame histopatológico de outro serviço com laudo de xantoma. Foi realizada biópsia excisional da lesão para diagnóstico, que revelou formação de granulomas com células gigantes do tipo corpo estranho e do tipo Touton (Figura 3), células xantomizadas, fendas de colesterol (Figura 4) e imuno-histoquímica



FIGURA 2: Detalhe da lesão ulcerada e com telangiectasias sobre base eritematosa infiltrada

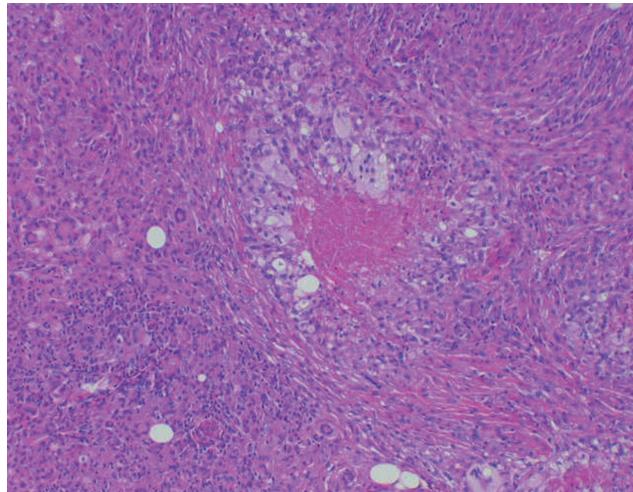


FIGURA 3: Granuloma em paliçada, contendo áreas de necrobiose e células gigantes de tipo corpo estranho na derme (HE 400x)

positiva para CD 68 nos granulomas (Figura 5) e negativa para S100. A pesquisa de micobactérias e fungos nos granulomas foi negativa.

Com base nos dados clínicos e exames complementares foi feito o diagnóstico de xantogranuloma necrobiótico. A paciente está sendo seguida a cada semestre, pela possibilidade de recidiva do quadro ou mesmo aparecimento de novas lesões. Até o momento, permanece assintomática e com exames laboratoriais normais.

DISCUSSÃO

O XGN é doença rara, descrita pela primeira vez em 1980 por Kossard e Winkelmann, como entidade clínica distinta da necrobiose lipóidica atípica.¹ Acomete adultos, em geral na sexta década, sem diferença entre sexos e raças,^{2,3} com curso clínico crônico e progressivo.⁴

As lesões caracterizam-se por placas ou nódulos

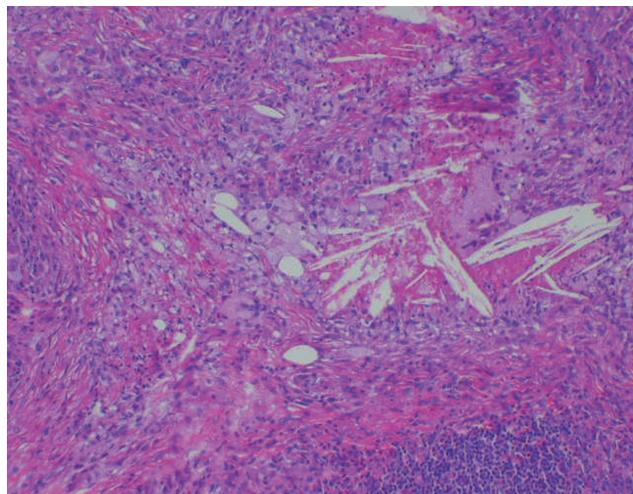


FIGURA 4: Fendas de colesterol. Pesquisa para fungos negativa (PAS 100x)

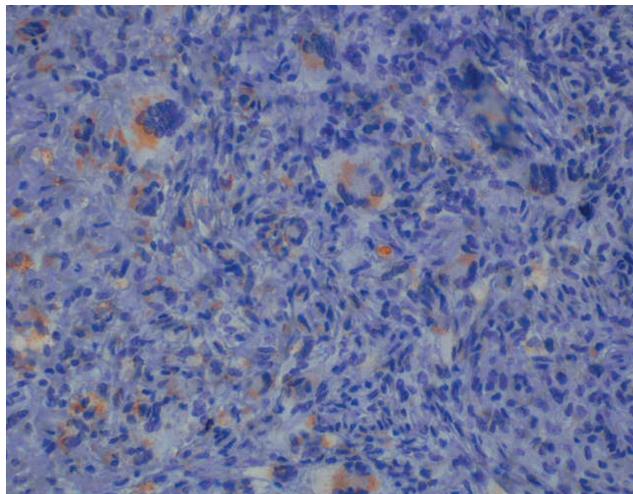


FIGURA 5: Imuno-histoquímica para CD68 positiva nas células xantomizadas (400x)

eritêmato-amarelados com atrofia e teleangiectasias que, na evolução, podem ulcerar.⁴ Em geral, são assintomáticas e múltiplas, embora lesões isoladas tenham sido reportadas.^{5,6} Têm predileção pela face, especialmente região periorbital, podendo ocorrer no tronco e em membros. A pele é afetada em praticamente todos os casos, e podem estar comprometidos órgãos internos como coração, fígado, sistema nervoso central e pulmões.^{5,7} Comprometimento ocular ocorre em 50% dos casos, na forma de conjuntivite, esclerite, lesões semelhantes a xantelasma nas pálpebras e infiltração granulomatosa da órbita e musculatura ocular extrínseca.^{5,7}

Cerca de 80% dos pacientes apresentam gamopatia monoclonal por IgG,⁸ sendo 65% desses com cadeia *kappa*.² Crioglobulinemia, anemia, leucopenia, hipocomplementemia, aumento da velocidade de hemossedimentação, dislipidemia e intolerância à glicose também podem estar presentes.⁴ O exame da medula óssea pode mostrar plasmocitose ou mesmo doenças hematológicas malignas, como mieloma múltiplo ou doenças proliferativas de linfócitos B.^{5,7} Essas alterações podem ocorrer em qualquer fase das lesões cutâneas,⁶ e não existe relação entre a gravidade da doença cutânea e a das alterações hematológicas.⁴

Os achados histopatológicos compreendem áreas extensas de necrobiose, infiltrado granulomatoso que acomete derme e tecido subcutâneo. Neste último, são encontradas células gigantes do tipo corpo estranho e Touton, células xantomizadas e fendas de colesterol.^{4,9}

O mecanismo de formação das lesões é desconhecido, assim como sua relação com as alterações hematológicas.¹⁰ Postula-se que a paraproteína forme complexos com lipídios, levando à esterificação do colesterol dentro dos macrófagos e à formação de xantomatos.⁴ Quando depositado, o colesterol produz reação granulomatosa do tipo corpo estranho.¹¹ A gamopatia pode ser o evento inicial, seguido da proliferação de

macrófagos portadores de receptores para a porção Fc das IgGs,¹⁰ embora estudos com imunoperoxidase descartem a produção local de globulinas ou suas cadeias dentro dos granulomas.³ Para explicar alguns casos de dislipidemia, propõe-se a teoria de que o componente monoclonal poderia interferir com a ligação das lipoproteínas aos receptores de HDL e LDL, levando à elevação dos lipídios séricos.³

O diagnóstico diferencial histopatológico é feito com outras doenças granulomatosas e xantomatosas, como a necrobiose lipoídica, granuloma anular, granuloma de corpo estranho.^{2,7,12} Clinicamente, o diferencial inclui xantelasma, calázio, necrobiose lipoídica, sarcoidose, xantoma *disseminatum* e xantogranuloma juvenil.¹²

Não existem estudos controlados e randomizados estabelecidos para o tratamento do XGN, o qual é geralmente dirigido à anormalidade hematológica subjacente.¹⁰ Agentes alquilantes, como melfalan e clorambucil, são os mais utilizados,¹³ embora outros regimes quimioterápicos (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate, mostarda nitrogenada, etoposide) tenham sido descritos em relatos de casos, com resultados inconsistentes. Tratamentos com corticóides tópicos, intralesionais ou sistêmicos (incluindo altas doses na forma de pulsos), plasmáfereze, hidroxicloroquina, talidomida e interferon-alfa têm sido relatados com sucesso variável e efeitos colaterais consideráveis.^{4,8,14} Clorambucil parece ser o tratamento mais efetivo no combate a lesões cutâneas extensas, mesmo quando não exista indicação de tratamento de doença sistêmica.^{4,2} Lesões isoladas podem receber infiltração de triancinolona ou radioterapia. Casos tratados apenas com excisão cirúrgica apresentaram altas taxas de recidiva (40% em um ano), não sendo esse tratamento por isso indicado.^{2,15}

O prognóstico depende da extensão das lesões cutâneas, do envolvimento de órgãos internos e da presença de alterações hematológicas associadas,³ sendo descritas séries de casos com média de 90% de sobrevida em 15 anos. Entre 13 e 20% dos casos com gamopatia monoclonal detectada há o desenvolvimento de doenças linfoproliferativas,^{8,11} tendo maior risco aqueles que apresentam paraproteinemia por IgG *kappa*.⁴ O paciente deve ser seguido regularmente para detecção precoce de alterações sistêmicas. Apesar de a maior parte dos trabalhos fazer referência à presença de lesões cutâneas múltiplas e associação com paraproteinemia, a paciente apresentada mostrava lesão solitária sem doença hematológica subjacente. Por ter sido retirada completamente na biópsia excisional, optou-se por infiltração local de triancinolona e seguimento com avaliação laboratorial, que até o momento encontra-se normal. O caso ilustra como o dermatologista pode, através do diagnóstico correto das lesões cutâneas, atuar no reconhecimento precoce de doenças sistêmicas que ponham em risco a vida.¹² □

REFERÊNCIAS

1. Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinaemia. *J Am Acad Dermatol.* 1980;3:257-70.
2. Bullock JD, Bartley GB, Campbell RJ. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinaemia. Case report and a pathogenetic theory. *Ophthalmology.* 1986;93:1233-6.
3. Langlois S, Brochot P, Reguiat Z, Bernard Philippe, Moreau E, Gagneux-Lemoussu L, et al. Necrobiotic xanthogranuloma with myeloma. Case report and pathogenetic hypotheses. *Joint Bone Spine.* 2006;73:120-2.
4. Stork J, Kodetová D, Vosmík F, Krejca M. Necrobiotic xanthogranuloma presenting as a solitary tumor. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:453-6.
5. McGregor JM, Miller J, Smith NP, Hay RJ. Necrobiotic xanthogranuloma without periorbital lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:466-9.
6. Burdick AE, Sanchez J, Elgart GW. Necrobiotic xanthogranuloma associated with a benign monoclonal gammopathy. *Cutis.* 2003 ;72:47-50.
7. Machado S, Alves R, Lima M, Leal I, Massa A. Cutaneous necrobiotic xanthogranuloma (NXG) - successfully treated with low dose chlorambucil. *Eur J Dermatol.* 2001;11:458-62.
8. Flann S, Wain EM, Halpern S, Andrews V, Whittaker S. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinaemia. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:248-51.
9. Finan MC, Winkelmann RK. Histopathology of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Cutan Pathol.* 1987;14:92-9.
10. Meyer S, Szeimies RM, Landthaler M, Hohenleutner S. Cyclophosphamide-dexamethasone pulsed therapy for treatment of recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia and ocular involvement. *Br J Dermatol.* 2005;153:443-5.
11. Hohenleutner S, Hohenleutner U, Stolz W, Landthaler M. Nekrobiotisches Xantogranulom mit Augenbeteiligung. *Hautarzt.* 1995;46:330-4.
12. Mehregan DA, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. *Arch Dermatol.* 1992;128:94-100.
13. Conti A, Póvoa S, Valente NYS, Neto CF, Sotto MN, Sanches Junior JA, et al. Xantogranuloma necrobiótico: relato de caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol.* 2002;77:211-21.
14. Chang SE, Lee WS, Lee MW, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, et al. A case of necrobiotic xanthogranuloma without paraproteinemia presenting as a solitary tumor on the thigh. *Int J Dermatol.* 2003;42:470-2.
15. Ugurlu S, Bartley GB, Gibson LE. Necrobiotic xanthogranuloma: Long-term outcome of ocular and systemic involvement. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:651-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Danielle Mazziero Macedo
Rua José dos Santos Júnior, 544. Campo Belo
04609 011 - São Paulo - SP
Tel.: 11 - 5096 5653
E-mail: danimazziero@yahoo.com.br

Como citar este artigo / How to cite this article: Macedo DM, Hirata SH, Michalany NS, Enokihara MMSS, Enokihara MY. Xantogranuloma necrobiótico solitário sem paraproteinemia. *An Bras Dermatol.* 2008;83(3):243-6.

An Bras Dermatol. 2008;83(3):243-6.