

Xantoma verruciforme: características histopatológicas y patogénesis, análisis de casos de vulva y región perianal

Verruciform xanthoma: histopathologic findings and pathogenesis. Analysis of vulvar and perianal cases.

Viviana Leticia Arias¹, Gerzaín Rodríguez².

1. Profesora asistente de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Catedrático, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca; profesor titular y Maestro universitario, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

Correspondencia:

Viviana Leticia Arias.
Email: vlariasp@unal.edu.co

Recibido: 20 de abril de 2010.
Aceptado: 20 de junio de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

El xantoma verruciforme es una lesión inflamatoria, reactiva, no tumoral, que afecta principalmente la mucosa oral, las semimucosas y la piel de las extremidades. Clínicamente se presenta como lesión única, elevada, de superficie irregular o verrucosa. La histopatología se caracteriza por hiperplasia epidérmica, paraqueratosis extensa con exocitosis de neutrófilos y acúmulos de histiocitos xantomatosos en la dermis papilar.

Las hipótesis propuestas para explicar la patogénesis de la enfermedad incluyen origen metabólico, infeccioso, irritantes locales, inflamación crónica y trauma. Las diferentes teorías indican que el evento inicial es el daño de los queratocitos con liberación de productos que inducen respuesta inflamatoria, proliferación celular y liberación de lípidos, que originarían los macrófagos espumosos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con condiloma acuminado, carcinoma escamocelular y con el tumor de células granulares. Revisamos la patogénesis del xantoma verruciforme y presentamos dos casos de lesiones en el área perineal, que ilustran sus características histopatológicas.

PALABRAS CLAVE: xantomatosis, células espumosas, necrosis, lípidos, etiología.

Summary

Xanthoma verruciform is an inflammatory, reactive, non tumoral lesion. It is common in the oral mucosa, mucocutaneous junctions, and skin of the distal limbs. Clinically, the lesion appears as a solitary, exophytic mass with a rough or verrucous surface. Histological characteristic features are epidermal hyperplasia, marked parakeratosis with exocytosis of neutrophils and aggregates of foamy macrophages in the papillary dermis.

Several hypotheses have been proposed to explain the xanthoma verruciform origin, which include infectious mechanisms, metabolic disorders, local irritants, chronic inflammation, and trauma. The most accepted theory proposes as the initiating event damage to the keratinocyte with shed products and lipid formation that induce an inflammatory response, with secondary accumulation of foamy cells in the papillary dermis. Additionally there is a secondary reactive epidermic proliferation.

The differential diagnosis should be made with condyloma acuminatum, squamous cell carcinoma, and granular cell tumor. We review the pathogenesis of xanthoma verruciform and present two cases in perineal skin with their characteristic histopathological features.

KEY WORDS: xanthomatosis, foamy cells, necrosis, lipids, etiology.

Introducción

El xantoma verruciforme es una lesión inflamatoria, reactiva, no tumoral, a pesar de su nombre, descrita en 1971 por Shafer¹, quien estudió 15 pacientes con lesiones nodulares verrucosas de la encía, el piso de la boca y el paladar, sitios en donde la lesión es más frecuente¹⁻³. Se han descrito pocos casos en otras mucosas o semimucosas como la de la vulva, del pene o alrededor del ano⁴ y pocos en la piel de las extremidades^{5,6}.

En la histología se observa hiperplasia epidérmica sin atipias, con paraqueratosis y exocitosis de neutrófilos, con masas de macrófagos espumosos o lipofágos en las papilas, cuyo origen patogénico es enigmático.

En este trabajo presentamos la histopatología de dos pacientes con xantoma verruciforme perineales y discutimos la patogenia de esta condición.

Casos clínicos

Caso 1. Se trata de una mujer con un tumor de vulva. Esta es toda la historia clínica enviada por el médico ginecólogo. No se suministró la edad de la paciente, ni las características de la lesión, incluyendo su localización precisa y su tiempo de evolución. La pieza quirúrgica era un nódulo de 10 mm x 10 mm x 5 mm, de superficie áspera, verrucosa, amarillenta.

Caso 2. Se trata de un hombre de 33 años de edad con lesión alrededor del ano, papulosa y vegetante, que se extirpó con el diagnóstico de condiloma acuminado. No se hizo referencia a su aspecto clínico ni a su tiempo de evolución. Macroscópicamente era un tejido de superficie irregular, papilomatosa, pardusca, de 12 mm x 6 mm x 4 mm.

Histopatología

La histopatología es característica (**FIGURAS 1-6**). Las

imágenes que presentamos ilustran una proliferación benigna de queratocitos que queratinizan sin formación de capa granulosa, con amplia necrosis de los queratocitos malpighianos altos, que atrae hacia la epidermis una gran cantidad de neutrófilos.

Ambas lesiones mostraban cambios histológicos semejantes, que se ilustran en las **FIGURAS 1 A 4**. Consistían en epidermis con hiperplasia notoria de las crestas interpilares, regular, con mitosis basales y suprabasales frecuentes, típicas. La elongación de las crestas era uniforme. Los queratocitos malpighianos se tornaban poligonales, grandes, de citoplasma eosinófilo y sin intermediación de una capa granulosa se transformaban en células cornificadas, grandes, poligonales o elongadas, con núcleos picnóticos, que sugerían necrosis de estos queratocitos. Además, se tornaban de orientación vertical y conformaban grandes masas paraqueratósicas que semejaban criptas invaginadas sobre el epitelio malpighiano. Estas áreas de queratinización están ampliamente permeadas por neutrófilos (**FIGURAS 3 Y 4**). Otras áreas de la epidermis sin esta necrosis de queratocitos, mostraban capa granulosa y capa córnea delgada ortoqueratósica.

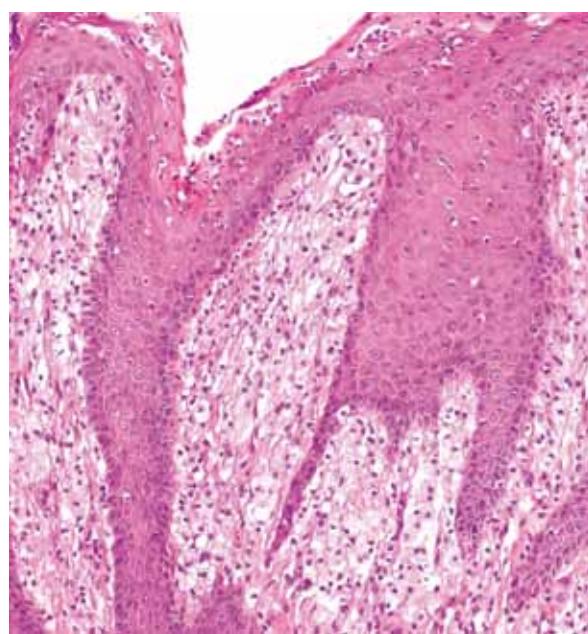
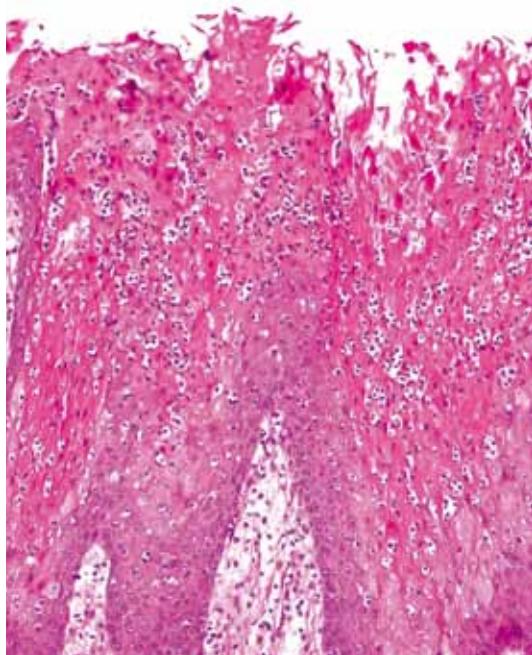
En la dermis, las papilas eran profundas y estaban ampliamente ocupadas por macrófagos voluminosos de citoplasma espumoso y microvacuolar, con núcleo central con nucléolo pequeño y sin atipia. Estos macrófagos espumosos no penetraban a otras áreas de la dermis superficial, en donde se veían telangiectasias, algunos linfocitos y plasmocitos. Los vasos venocapilares de las papilas no estaban dilatados y en ellos hacían diapédesis los polimorfonucleares, que luego pasaban por exocitosis a la epidermis.

Con la técnica inmunohistoquímica los macrófagos espumosos eran positivos para el marcador CD68 (**FIGURA 5**) y negativos para la proteína S-100 (**FIGURA 6**).



FIGURA 1. Proliferación exofítica benigna, con acantosis notoria, papilas profundas y claras. Hematoxilina eosina, 1X.

FIGURA 2. Proliferación irregular de las crestas epidérmicas, algunas muy elongadas, con masas centrales eosinófilas de queratocitos necróticos. Papilas profundas y claras con macrófagos con vacuolas. Hematoxilina eosina, 2X.



FIGURAS 3 Y 4. Paraqueratosis con polimorfonucleares intracórneos y ausencia de capa granulosa, conglomerados de queratocitos necróticos. Abundantes macrófagos espumosos en las papilas dérmicas. Hematoxilina eosina, 10X en ambas imágenes.

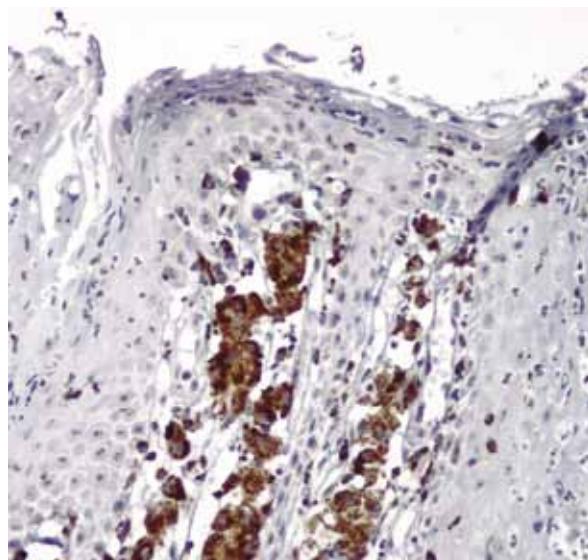


FIGURA 5. Macrófagos positivos para el marcador CD 68. Estudio de inmunohistoquímica con CD 68. 20X.

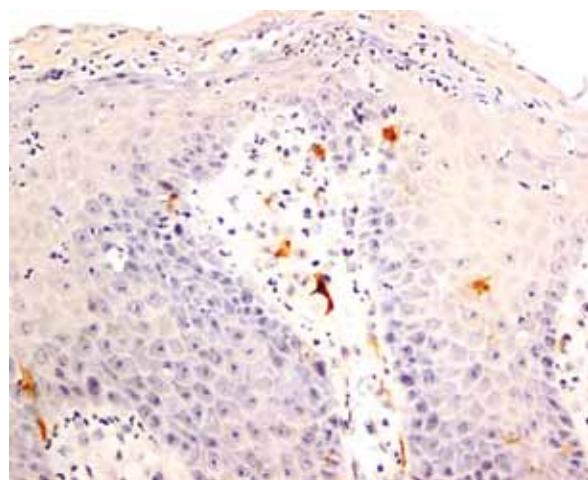


FIGURA 6. Macrófagos negativos para el marcador S-100. Algunas células dendríticas y melanocitos son positivos. Estudio de inmunohistoquímica con S-100, 20X.

Comentarios

Presentación clínica

El xantoma verruciforme se puede presentar a cualquier edad, especialmente entre los 50 y los 70 años; se han reportado casos desde los 2.5 hasta los 89 años y no tiene predilección por sexo ni raza^{7,8}.

En la historia clínica del primer caso demostrado no estaba registrada la edad de la paciente y el segundo era un hombre joven. Es lamentable que los médicos envíen las

biopsias para estudio histopatológico sin historia clínica adecuada, lo cual indica desconocimiento de la profesión y descuido en la atención del paciente. La biopsia es una interconsulta con un colega y requiere de datos clínicos suficientes. Cuando haya duda en el diagnóstico histológico, el patólogo debe abstenerse de hacerlo si no dispone de datos clínicos suficientes. En estos casos, la imagen histopatológica es bien definida y permite hacer el diagnóstico preciso sin datos clínicos.

Clínicamente, el xantoma verruciforme consiste en pápulas, placas o nódulos de superficie irregular, verrucosa,

o en lesiones pedunculadas únicas, asintomáticas, que miden de 0,2 a 2 cm de diámetro, características que coinciden con las lesiones de los pacientes demostrados. Se han descrito dos casos con tamaños de 4 cm⁹ y su color varía, probablemente, dependiendo del grado de queratinización y el número de células xantomatosas presentes⁷. Usualmente son lesiones únicas, pero también ocurren formas papulosas múltiples o placas eritematosas, bilaterales, inguinales, extensas¹⁰. Las lesiones en la región escrotal se observan más en los japoneses¹¹. Son lesiones crónicas, con casos hasta de 30 años de evolución. La recurrencia es rara⁵.

Patogénesis

La etiopatogenia debe explicar la hiperplasia epidérmica uniforme, la paraqueratosis, la exocitosis de neutrófilos y el origen de los macrófagos espumosos. Las siguientes son las consideraciones al respecto:

1. No se trata de una enfermedad metabólica. Solo pocos casos han tenido una alteración lipídica básica asociada¹²⁻¹⁴.
2. El aspecto macroscópico y las localizaciones sugirieron un posible origen por virus del papiloma humano (VPH); estos no se han visto por microscopía electrónica¹⁵ ni se han demostrado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{10,16} o hibridación *in situ*¹⁷⁻¹⁹. Solo hay una observación de xantoma verruciforme con VPH, confirmado por determinación de la secuencia de bases del ADN amplificado, en localización escrotal, que probablemente representa una asociación casual²⁰.
3. La asociación del xantoma verruciforme con numerosas enfermedades, tales como nevus epidérmicos verrucosos, nevus lineares inflamatorios, lupus eritematoso, epidermolisis ampollosa, pénfigo vulgar y liquen plano, indican una condición reactiva ante el trauma o ante una lesión cutánea previa que compromete la epidermis^{13,21-25}. Hay más de una decena de casos asociados con linfedema de los miembros inferiores^{6,26} y otros han ocurrido asociados con quistes epidermoides infundibulares⁵.
4. Los estudios de ultraestructura han mostrado cambios degenerativos en las células epiteliales, evidenciados por edema de las mitocondrias con crestas irregulares, sáculos del aparato de Golgi dilatados, vesículas indicativas de cisternas dilatadas del retículo endoplásmico rugoso y desmosomas fragmentados^{27,28}. Además, se ha observado disrupción del complejo lámina basal/queratocitos, morfología escamosa y citólisis de las células basales^{27, 28}. Es posible que esa necrosis extensa libere lípidos epidérmicos que son fagocitados por los macrófagos que se convierten así en células espumosas microvacuoladas^{18, 28}. Por otra parte, un estudio de microscopía electrónica no encontró lesiones indicadoras de origen de los lípidos en los queratocitos, sino en los melanocitos, que contenían vacuolas grasas semejantes a las presentes en los macrófagos²⁸. Además, la lesión y ruptura de vasos linfáticos y sanguíneos situados en la porción superior de las papillas sería otra fuente de los lípidos que fagocitan los macrófagos²⁸.
5. Un conjunto de factores tales como un agente o agentes etiológicos probablemente bacterianos¹⁰, el trauma^{5,6,23}, irritantes locales²⁹, la inflamación crónica³⁰ unida a alteraciones en la proliferación y maduración epitelial³¹, inducirían el daño de los queratocitos, traducido en necrosis, que conduce a la liberación de citocinas que atraen los polimorfonucleares, los cuales aumentan la degradación de los queratocitos que liberarían productos lipídicos, los cuales, al ser fagocitados por macrófagos de las papillas dérmicas, originarían los macrófagos espumosos^{20,29}. Los niveles elevados de citocinas también promueven el rápido crecimiento del epitelio, su queratinización acelerada y la acumulación de células paraqueratósicas en la superficie de la lesión^{27,31}.
6. Una interesante interpretación de las bases patológicas de la enfermedad sugiere que bajo la regulación sinérgica de los linfocitos T se reclutan macrófagos en la dermis papilar mediante la proteína quimiotáctica monocítica-1 (MCP-1/CCR2) y que la formación de histiocitos espumosos está mediada por el MSR-1 (*Macrophage Scavenger Receptor-1*), que favorece la endocitosis lisosómica de lípidos epiteliales por los mismos y, por lo tanto, contribuye a la formación de las células xantomatosas²⁷. Además, las lipoproteínas oxidadas de baja densidad (ox-LDL) inducen necrosis de los macrófagos espumosos con liberación de detritus que perpetúan la formación de la lesión xantomatosa²⁷.
7. El xantoma verruciforme contiene histiocitos reparadores y residentes con un número escaso de histiocitos inflamatorios, independiente del sitio de la lesión, lo cual sugiere un proceso reparativo crónico³².
8. Los hallazgos de inmunohistoquímica y ultraestructura han establecido que las células xantomatosas se derivan de la línea monocito-macrófago, son positivas para CD68, factor XIIIa y vimentina; y negativas para S100^{9,18} (**FIGURAS 5 Y 6**).
9. Existen casos asociados con carcinoma escamocectal, probablemente por coincidencia y no porque el xantoma verruciforme sea una condición pre-

maligna³³; se ha visto la combinación de ambas lesiones con células espumosas agrupadas alrededor de las masas de células tumorales¹⁷. Éste es un llamado importante de atención para el patólogo, que debe observar con cuidado esta eventual asociación.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial varía según la localización de la lesión. Puede confundirse clínicamente con lesiones papilomatosas como condilomas acuminados, papilomas orales, verrugas vulgares, carcinoma verrucoso y queratosis seborreica. El diagnóstico preciso se establece a través del estudio histológico, que presenta características definidas para cada una de estas entidades^{31,34}.

El tumor de células granulares también constituye un diagnóstico diferencial importante. Se origina en las células de Schwann³⁵, se presenta como un nódulo solitario, de no más de 3 cm de diámetro, y se localiza con mayor frecuencia en la lengua, el tronco y las extremidades, particularmente en los brazos³⁶. Está formado por células de citoplasma abundante, finamente granular, eosinófilo, con núcleo central hipercromático, dispuestas en sábanas, nidos o trabéculas, rodeadas de escaso estroma; son células diferentes a las del xantoma verruciforme, que son espumosas y vacuoladas.

Las células granulosas se extienden profundamente en la dermis y no están solo en la dermis papilar, como las del xantoma verruciforme. La epidermis situada sobre las células granulares exhibe acantosis e hiperplasia pseudocarcinomatosa, sin presencia de necrosis ni de polimorfonucleares. Las células granulares, como derivadas de las de Schwann, son S-100 positivas, mientras que las del xantoma verruciforme son S-100 negativas.

La acumulación de material paraqueratósico en las criptas entre las papilas dérmicas, la ausencia de atipia epitelial y de mitosis puede generar confusión con carcinoma verrucoso, especialmente cuando las biopsias son superficiales^{20,37}.

Conclusión

El xantoma verruciforme es una entidad rara, benigna, bien definida, que afecta con mayor frecuencia la mucosa oral, la vulva, el escroto y la región perianal.

Histológicamente, su aspecto papilomatoso es característico con paraqueratosis extensa, exocitosis de neutrófilos y acúmulos de histiocitos espumosos en la dermis papilar. Debe diferenciarse de otras entidades, entre ellas el condiloma acuminado, lo cual se realiza con facilidad mediante el estudio histológico.

Su etiopatogenia permanece desconocida, y ha origi-

nado numerosas hipótesis para explicar su origen. No es una enfermedad metabólica y no está relacionada con infección por VPH. Es posible que el evento inicial sea el daño de queratocitos con producción de factores que inducen respuesta inflamatoria, proliferación celular y liberación de sustancias, entre ellas lípidos, que estimulan la fagocitosis por histiocitos, de tipos reparador y residentes principalmente, lo cual sugiere que el xantoma verruciforme es un proceso reparativo crónico, que puede coexistir con enfermedades que presenten un común daño persistente de los queratocitos.

Referencias

1. Shafer WG. Verruciform xanthoma. Oral Surg. 1971;31:784-9.
2. Nowparast B, Howell FV, Rick GM. Verruciform xanthoma. A clinicopathologic review and report of fifty-four cases. Oral Surg. 1981;51:619-25.
3. Yu CH, Tsai TC, Wang JT, Liu BY, Wang YP, Sun A, et al. Oral verruciform xanthoma: a clinicopathologic study of 15 cases. J Formos Med Assoc. 2007;106:141-7.
4. Weedon D, editor. Cutaneous infiltrates non lymphoid. In: Skin pathology. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 1077-8.
5. Mouncestle EA, Lupton GP. Verruciform xanthomas of the digits. J Am Acad Dermatol. 1989;20:313-7.
6. Chyu J, Medenica M, Whitney DH. Verruciform xanthoma of the lower extremity: Report of a case and review of literature. J Am Acad Dermatol. 1997;17:695-7.
7. Neville B. The verruciform xanthoma. A review and report of eight new cases. Am J Dermatopathol. 1986;8:247-53.
8. Philipsen HP, Reichart PA, Takata T, Ogawa I. Verruciform xanthoma-biological profile of 282 oral lesions based on a literature survey with nine new cases from Japan. Oral Oncol. 2003;39:325-36.
9. Hu JA, Li Y, Li S. Verruciform xanthoma of the oral cavity: Clinicopathological study relating to pathogenesis. Report of three cases. APMIS. 2005;113:629-34.
10. Connolly SB, Lewis EJ, Lindholm JS, Zelickson BD, Zachary CB, Tope WD. Management of cutaneous verruciform xanthoma. J Am Acad Dermatol. 2000;42:343-7.
11. Li H, Lambert WC. Verruciform xanthoma. eMedicine Fecha de acceso: 2 de octubre de 2009. Disponible en: <http://www.emedicine.com/derm/topic852.htm>.
12. Miller AS, Elzay RP. Verruciform xanthoma of the gingiva: report of six cases. J Periodontol. 1973;44:103-5.
13. Hume WJ, Smith CJ, Franklin CD. Verruciform xanthoma. Br J Oral Surg. 1980;18:157-61.
14. Travis WD, Davis GE, Tsokos M, Lebovics R, Merrick H, Miller S, et al. Multifocal verruciform xanthoma of the upper aerodigestive tract in a child with a systemic lipid storage disease. Am J Surg Pathol. 1989;13:309-16.
15. Pobet E, McCaden ME, Santa Cruz D. Cystic verruciform xanthoma. J Am Acad Dermatol. 1991;25:330-1.

16. Ersahin C, Szpaderska AM, Foreman K, Yong S. Verruciform xanthoma of the penis not associated with human papillomavirus infection. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129:e62-4.
17. Mannes KD, Deckle CL, Requena L, Sangueza OP. Verruciform xanthoma associated with squamous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:66-9.
18. Hu JA, Li YN, Li SY, Ying H. Study of the clinicopathology of verruciform xanthoma of the oral cavity. *Shanghai J Stomatol.* 2005;14:370-3.
19. Jensen JL, Shu -Yuan L, Jeffes III EWB. Verruciform xanthoma of the ear with coexisting epidermal dysplasia. *Am J Dermatopathol.* 1992;14:426-30.
20. Khaskhely NM, Uezato H, Kamiyama Y, Maruno M, Kariya K, Oshiro M *et al.* Association of Human Papillomavirus type 6 with a verruciform xanthoma. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:447-52.
21. Barr RJ, Plank CJ. Verruciform xanthoma of the skin. *J Cutan Pathol.* 1980;7:422-8.
22. Meyers DC, Woosley JT, Reddick RL. Verruciform xanthoma in association with discoid lupus erythematosus. *J Cutan Pathol.* 1992;19:156-8.
23. Cooper TW, Santa Cruz DJ, Bauer EA. Verruciform xanthoma. Occurrence in eroded skin in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 8:463-7.
24. Murat-Sušić S, Paštar Z, Dobric I, Camino A, Hutinec Z, Husar K, *et al.* Verruciform xanthoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa Hallopeau-Siemens. *Int J Dermatol.* 2007;46:955-9.
25. Gehrig RD, Baughman RA, Collins JF. Verruciform xanthoma in a young male patient with a past history of pemphigus vulgaris. *Oral Surg.* 1983;55:58-61.
26. Snider RL. Verruciform xanthoma and lymphedema. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:1021-3.
27. Ide F, Obara K, Yamada H, Mishima K, Saito I, Kusama K. Cellular basis of verruciform xanthoma: immunohistochemical and ultrastructural characterization. *Oral Dis.* 2008;14:150-7.
28. Balus S, Breathnach AS, O'Grady AJ. Ultrastructural observations on foams cells and the source of their lipid in verruciform xanthoma. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:760-4.
29. Moshin SK, Lee MW, Amin MB, Stoler MH, Eyzaguirre E, Ma CK, *et al.* Cutaneous verruciform xanthoma: a report of five cases investigating the etiology and nature of xanthomatous cells. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:479-87.
30. Sibaud V, Marit G, Deminiere C, Campana F, Taieb A, Fricain JC. Multiple verruciform xanthomas of the oral mucosa associated with graft versus host disease. *Ann Dermatol Venereol.* 2006;133:995-9.
31. Smith KJ, Skelton H, Angritt P. Changes of verruciform xanthoma in an HIV -1+ patient with diffuse psoriasiform skin disease. *Am J Dermatopathol.* 1995;17:185-8.
32. Rawal SY, Kalmar JR, Tatakis DN. Verruciform xanthoma: immunohistochemical characterization of xanthoma cell phenotypes. *J Periodontol.* 2007;78:504-9.
33. Takiwaki H, Yokota M, Ahsan K, Yokota K, Kurokawa Y, Ogawa I. Squamous cell carcinoma associated with verruciform xanthoma of the penis. *Am J Dermatopathol.* 1996;18:551-3.
34. Sharma D, Pradeep AR. Xanthomatous changes in a case provisionally diagnosed as fibroma: a case report. *NY State Dent J.* 2007;73:61-3.
35. Baloch ZW, Martin S, LiVolsi VA. Granular cell tumor of the thyroid: a case report. *Int J Surg Pathol.* 2005;13:291-4.
36. McKee PH, Calonje E, Granter SR, editores. Connective tissue tumors. In: Pathology of the skin with clinical correlations. Third edition. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 1779-1781
37. Duray PH, Johnston Y. Verruciform xanthoma of the nose in an elderly male. *Am J Dermatopathol.* 1986;8:237-40.