



## CARTAS - TERAPIA

### Estabilização de xantogranuloma necrobiótico recalcitrante e agressivo com tofacitinibe ☆☆☆



Prezado Editor,

O xantogranuloma necrobiótico (XGN) é uma forma de histiocitose não Langerhans caracterizada pelo desenvolvimento de pápulas e placas infiltradas amarelo-alaranjadas; a localização mais comum é a área periorbital. Ocasionalmente, há envolvimento extracutâneo, incluindo envolvimento ocular, respiratório, cardíaco ou cerebral. Até 80% dos casos estão associados a gamopatia monoclonal e outras neoplasias.<sup>1</sup> O tratamento do XGN é complexo e os dados sobre opções terapêuticas são limitados, tornando pouco clara a melhor abordagem para o tratamento. O presente relato descreve o caso de paciente do sexo feminino com XGN refratário que apresentou resposta adequada ao tofacitinibe, inibidor não seletivo de Janus Kinase (JAK), que bloqueia preferencialmente JAK1 e JAK3.

A paciente, mulher de 54 anos, apresentou-se ao Departamento de Dermatologia com XGN refratário. As lesões apareceram entre os 18 e 20 anos (> 30 anos de evolução) e, ao longo de sua vida, ela foi tratada com corticosteroides tópicos, intralesionais e sistêmicos, metotrexato, múltiplas cirurgias, laser de CO<sub>2</sub>, hidroxicloroquina, fototerapia extracorpórea, rituximabe, imunoglobulina intravenosa (IVIG) e ciclofosfamida. Apesar do último tratamento (ciclofosfamida), combinado com corticosteroides sistêmicos, a condição clínica era progressiva. Não havia outro envolvimento cutâneo ou sistêmico, e os exames laboratoriais, incluindo eletroforese de proteínas, eram normais. Ao exame (fig. 1), placas amareladas de envolvi-

mento palpebral e periocular bilateral foram observadas, predominantemente no lado esquerdo. As lesões tinham superfície brilhante e borda circundante levemente eritematosa; eram duras, profundamente aderentes e causavam alguma restrição visual no olho esquerdo. A última histopatologia (fig. 2) e todas as anteriores foram compatíveis com XGN com envolvimento profundo (invasão muscular), também confirmado por ultrassonografia e ressonância magnética (RM). Dado o quadro clínico refratário, lesões ativas e múltiplos tratamentos anteriores, a equipe multidisciplinar decidiu por terapia com tofacitinibe, inicialmente na dose de 5 mg/12 horas; em virtude da boa tolerância, a dose foi aumentada para 10 mg/12 horas após três meses. Após um ano de tratamento (fig. 3), as lesões haviam se estabilizado, e até mesmo o tamanho de algumas delas havia diminuído, especialmente ao nível da pálpebra superior esquerda, onde a restrição visual havia melhorado. Elas também eram menos evidentes à palpação, e a borda circundante estava menos eritematosa. As lesões permaneceram as mesmas na revisão de 18 meses. A tolerabilidade durante 1,5 anos de tratamento foi adequada, exceto por afecção respiratória superior, que exigiu a descontinuação do tratamento por alguns dias aos dez meses de tratamento, durante os quais a paciente relatou piora das lesões. Não houve outros efeitos adversos, e os exames laboratoriais de seguimento foram normais. Na RM cefálica de seguimento em 1,5 ano, as lesões permaneceram estáveis. Dada a resposta terapêutica adequada, foi decidido continuar o tratamento.

A etiologia do XGN, que se acredita estar relacionada à homeostase lipídica alterada dos macrófagos, ainda não foi esclarecida. Recentemente, variantes ABCG5/G8 foram identificadas que codificam heterodímeros contendo domínios transportadores e transmembrana essenciais para o transporte reverso do colesterol e depuração de esteróis.<sup>1</sup> O acúmulo de partículas lipídicas pode levar à regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL) 6 e o fator de necrose tumoral alfa. Estudos em animais mostraram que os inibidores de JAK podem prevenir a trans-sinalização de IL6, o que pode explicar a eficácia do tofacitinibe no XGN nessa paciente.<sup>2</sup> Do mesmo modo, foi relatado que a via JAK desempenha papel na manutenção de granulomas. Assim, a inibição de JAK pode promover a resolução do granuloma, como foi descrito em outras doenças granulomatosas, como granuloma anular<sup>3</sup> e

DOI referente ao artigo:

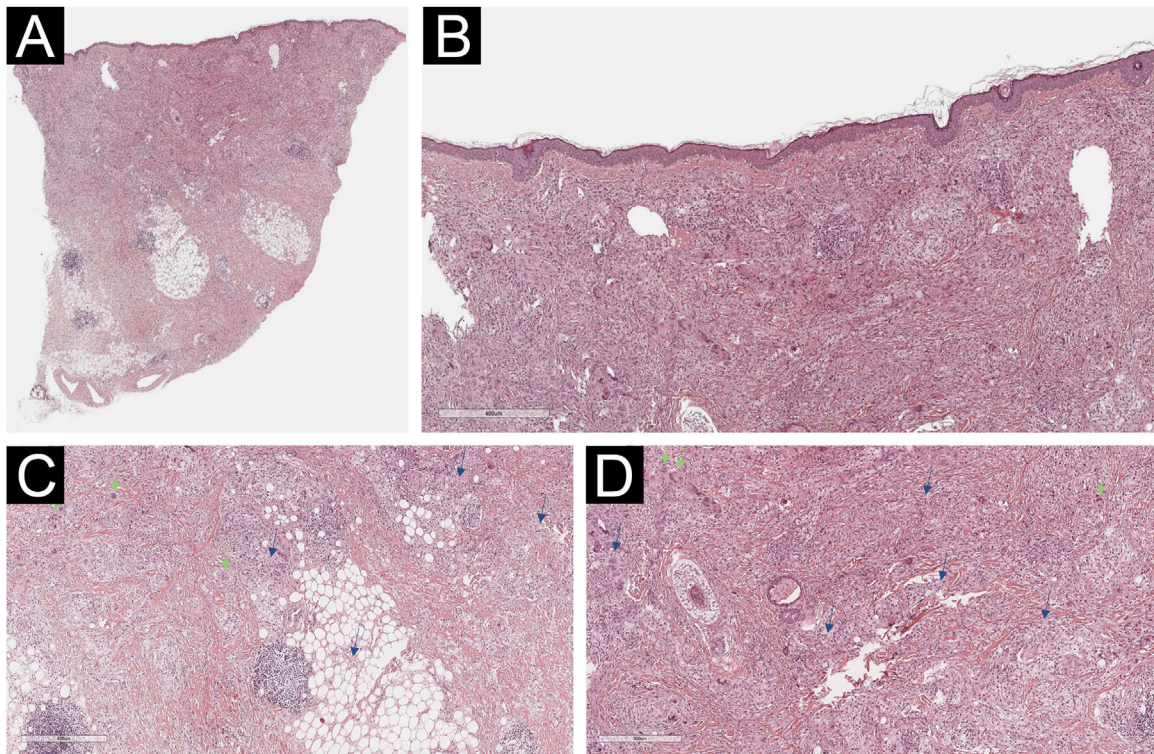
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501159>

☆ Como citar este artigo: Mansilla-Polo M, Abril-Pérez C, Martín-Torregrosa D, Botella-Estrada R. Stabilization of a recalcitrant and aggressive necrobiotic xanthogranuloma with tofacitinib. An Bras Dermatol. 2025;100:501159.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valência, Espanha.



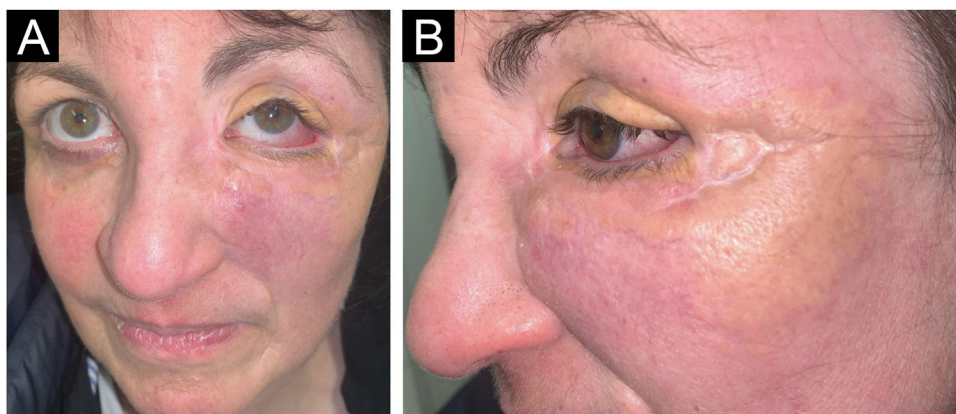
**Figura 1** Apresentação clínica das lesões antes do início do tofacitinibe. Placas amareladas, brilhantes e infiltradas localizadas ao redor das pálpebras e região periocular bilateralmente, com envolvimento mais pronunciado no olho esquerdo, onde causaram restrição visual. Eritema circundante às placas.



**Figura 2** Exame histológico da lesão da pálpebra inferior esquerda (Hematoxilina & eosina; painel A 20 $\times$ , painel B 80 $\times$ , painel C 140 $\times$ , painel D 160 $\times$ ). A histologia mostrou tecido fibroso colágeno na derme, intercalado com aumento da celularidade linfocítica com abundantes histiócitos espumosos (setas azuis nos painéis C e D) e células gigantes multinucleadas (setas verdes nos painéis C e D).

sarcoidose.<sup>3,4</sup> Por outro lado, o tratamento de XGN é desafiador e a melhor abordagem para o tratamento é incerta. Faltam ensaios clínicos randomizados, então a maioria das recomendações é baseada em estudos com evidências limitadas. Antes de iniciar o tratamento, é essencial descartar gamopatia monoclonal e malignidade associada.<sup>5,6</sup> Em geral, a terapia de primeira linha consiste em agentes alquilantes, como clorambucila, ciclofosfamida ou melfalano,

administrados com ou sem glicocorticoides sistêmicos. Outros tratamentos incluem IVIG, talidomida, lenalidomida, interferon  $\alpha$ -2a, plasmaférese, dapsona, antimaláricos, fototerapia, azatioprina, metotrexato ou rituximabe. Para lesões localizadas, tratamentos locais, como cirurgia ou terapia a *laser* de CO<sub>2</sub>, podem ser utilizados.<sup>5-7</sup> Essa paciente havia passado pela maioria desses tratamentos e ainda apresentava lesões refratárias com crescimento



**Figura 3** Apresentação clínica das lesões um ano após o início do tofacitinibe. Melhora das lesões, com diâmetro ligeiramente menor, borda menos ativa e melhora da restrição visual esquerda. De maneira similar, à palpação, as lesões pareciam menos infiltradas.

progressivo. Por esse motivo, e com base na eficácia relatada do tofacitinibe em casos isolados de doenças granulomatosas, incluindo histiocitoses como XGN<sup>2</sup> e retículo-histiocitose multicêntrica,<sup>8</sup> e não histiocitoses como granuloma anular<sup>3</sup> ou sarcoidose,<sup>3,4</sup> decidiu-se iniciar o tratamento com tofacitinibe. Embora seja necessário ter cautela ao tirar conclusões do tratamento de casos isolados, a eficácia do tofacitinibe observada nessa paciente, sendo um caso refratário, sugere-o como opção terapêutica para casos de XGN refratários. Entretanto, deve-se notar que os inibidores de JAK têm sido associados a vários efeitos colaterais, incluindo infecções (especialmente herpes-zóster e infecções respiratórias), eventos cardiovasculares (trombose, infarto), alterações hematológicas e possível risco aumentado de neoplasia.<sup>9,10</sup> Portanto, seu uso deve ser sempre justificado, e alternativas terapêuticas mais seguras devem ser oferecidas ao paciente, se disponíveis.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Miguel Mansilla-Polo: Gerenciou o tratamento clínico e os procedimentos; contribuiu para o desenvolvimento deste manuscrito; teve acesso aos dados; elaboração e redação do manuscrito.

Carlos Abril-Pérez: Gerenciou o tratamento clínico e os procedimentos; contribuiu para o desenvolvimento deste manuscrito; teve acesso aos dados; elaboração e redação do manuscrito

Daniel Martín-Torregrosa: Gerenciou o tratamento clínico e os procedimentos; contribuiu para o desenvolvimento deste manuscrito; teve acesso aos dados; elaboração e redação do manuscrito.





Rafael Botella-Estrada: Supervisionou o trabalho; teve acesso aos dados; elaboração e redação do manuscrito.

### Conflito de interesses

Nenhum.

### Referências

1. Chen PY, Tang ZL, Hong YY, Hsieh IJ, Li ZY, Zhou J, et al. Genetic aspects of necrobiotic xanthogranuloma. *JAMA Dermatol.* 2024;160:1125–8.
2. Shahriari N, Mazori DR, Merola JF. Intravenous immunoglobulin-refractory necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with tofacitinib 2% cream. *JAAD Case Rep.* 2022;32:41–3.
3. Damsky W, Thakral D, McGeary MK, Leventhal J, Galan A, King B. Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:612–21.
4. Damsky W, Thakral D, Emeagwali N, Galan A, King B. Tofacitinib treatment and molecular analysis of cutaneous sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2018;379:2540–6.
5. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA, Ashchyan HJ, Brown-Joel Z, Noe MH, et al. A multicenter cross-sectional study and systematic review of necrobiotic xanthogranuloma with proposed diagnostic criteria. *JAMA Dermatol.* 2020;156:270–9.
6. Geoloaica LG, Pătrașcu V, Ciurea RN. Necrobiotic xanthogranuloma - case report and literature review. *Curr Health Sci J.* 2021;47:126–31.
7. Hansen I, Ghandili S, Abeck F, Booken N, Schneider SW. Therapy of necrobiotic xanthogranuloma - case series and review of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21:1315–8.
8. Bruscas Izu C, Hörndler Argarate C, García Latasa de Aranibar FJ. Multicentric reticulohistiocytosis: a case report treated with tofacitinib. *Med Clin (Barc).* 2021;156:310–1.
9. Miot HA, Criado PR, de Castro CCS, Ianhez M, Talhari C, Ramos PM. JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2023;98:656–77.
10. Ryguta I, Pikiwicz W, Kaminiów K. Novel janus kinase inhibitors in the treatment of dermatologic conditions. *Molecules.* 2023;28:8064.

Miguel Mansilla-Polo  a,b,\* , Carlos Abril-Pérez  a,b ,  
Daniel Martín-Torregrosa  a,b  
e Rafael Botella-Estrada  a,b,c

<sup>a</sup> *Departamento de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, València, Espanha*

<sup>b</sup> *Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, València, Espanha*

<sup>c</sup> *Departamento de Dermatología, Faculdade de Medicina e Odontologia, Universitat de València, València, Espanha*

\* Autor para correspondência.

*E-mail:* [miguel.yecla96@hotmail.com](mailto:miguel.yecla96@hotmail.com) (M. Mansilla-Polo).

Recebido em 27 de outubro de 2024; aceito em 22 de novembro de 2024