

MONOGRAFIAS

XANTOMAS Revisión de la Literatura y Presentación de un Caso

Salazar Soto, Mónica
Hoyos G, Juan Guillermo

RESUMEN

Los xantomas pueden ser la única manifestación visible de enfermedades sistémicas serias, principalmente las llamadas **Dislipoproteinemias primarias o secundarias**.

Se revisa aquí su clasificación, variedades clínicas, características histológicas y tratamiento según su origen, e igualmente el intrincado metabolismo de las lipoproteínas cuyo trastorno conduce no sólo a la aparición de dichas lesiones sino a complicaciones cardiovasculares severas en los pacientes afectados.

Además se presenta un caso clínico de xantomatosis que dio pie a nuestro estudio del tema.

Palabras Clave: Xantomatosis hiperlipidémicas, Xantomatosis normolipidémicas, metabolismo lipoproteico, Tratamiento.

INTRODUCCION

Ya que generalmente es el dermatólogo quien ve por primera vez al paciente con xantomas, es su obligación investigar la posible asociación de éstos, con enfermedades sistémicas como hiperlipoproteinemias primarias, diabetes mellitus y trastornos tiroideos, hepáticos y renales entre otros, que afectan o afectarán seriamente su calidad y esperanza de vida.

DEFINICION

Reciben el nombre de lesiones xantomatosas aquellas lesiones papulares, tumorales o infiltrativas, localizadas en la

Mónica Salazar Soto, Residente III año, Dermatología
Universidad de Antioquia
Juan Guillermo Hoyos G., Residente II año, Dermatología
Universidad de Antioquia
Hospital Universitario San Vicente de Paúl
Correspondencia: Mónica Salazar Soto, Calle 54A No. 77D-91,

dermis, el tejido celular subcutáneo o los tendones¹, que se caracterizan clínicamente por el color amarillento que les imparten las células espumosas (macrófagos cargados de lípidos) que son su principal constituyente².

Pueden clasificarse en dos grupos bien diferenciados:

Xantomas verdaderos, que comúnmente, aunque no siempre, se asocian con trastornos del metabolismo, estructura, o contenido de las lipoproteínas y están compuestos casi exclusivamente por células espumosas². Estos serán el motivo de la presente revisión.

Y, *Xantogranulomas* que son lesiones secundarias a trastornos primarios de la proliferación histiocítica y los constituye un infiltrado polimorfo de células espumosas y otros macrófagos².

CLASIFICACION GENERAL

Los xantomas se asocian a un gran número de patologías de las cuales las más importantes son las llamadas Dislipoproteinemias (trastornos específicos en el metabolismo de las lipoproteínas); sin embargo, ellos también se presentan en pacientes normolipoproteinémicos². Esto conduce a la siguiente clasificación:²

1. XANTOMATOSIS HIPERLIPIDÉMICAS:

Caracterizadas por cifras elevadas de triglicéridos, colesterol plasmático, o ambos.

- A. Hiperlipoproteinemias primarias
 - 1. Triglicéridos plasmáticos elevados
 - a. Deficiencia de lipoproteína lipasa
 - b. Hiperlipoproteinemia familiar tipo V
 - c. Hipertrigliceridemia familiar
 - 2. Triglicéridos y colesterol elevados
 - a. Disbetalipoproteinemia familiar tipo III
 - 3. Colesterol elevado
 - a. Hipercolesterolemia familiar
- B. Hiperlipoproteinemias secundarias
 - 1. Triglicéridos elevados
 - a. Diabetes mellitus

- b. Quilomicronemia inducida por drogas
 - I. Alcohol
 - II. Estrógenos
 - III. Retinoides
- c. Hipotiroidismo
- d. Síndrome nefrótico
- e. Enfermedad de von Giercke
(por almacenamiento de glucógeno)
- 2. Colesterol elevado
 - a. Colestasis hepática
 - I. Cirrosis biliar primaria
 - II. Atresia biliar
 - b. Hipotiroidismo
 - c. Disglobulinemias o paraproteinemias
 - I. Mieloma múltiple
 - II. Otras

Este cuadro sólo incluye las formas de hiperlipoproteinemias primarias y secundarias que han sido reportadas en asociación con xantomas.

2. XANTOMATOSIS NORMOLIPIDEMICAS:

Caracterizadas por niveles normales de triglicéridos y colesterol en plasma.

- A. Trastornos con alteración del contenido o estructura de las lipoproteínas:
 - 1. Acumulación de esteroides inusuales en las LDL (Low Density Lipoprotein)
 - a. Xantomatosis cerebro-tendinosa
 - b. Sitosterolemia
 - 2. Deficiencia de HDL (High Density Lipoprotein)
 - a. Xantomas mucosos planos y bucales
 - b. Xantomas planos difusos
 - 3. Disbetalipoproteinemia Normocolesterolémica
 - a. Xantomas tendinosos
 - b. Xantelasmas
- B. Trastornos asociados con anticuerpos dirigidos contra componentes de las lipoproteínas.
 - 1. Mieloma múltiple
 - 2. Otras paraproteinemias
- C. Estados sin anomalías demostrables de las lipoproteínas
 - 1. Enfermedad linfoproliferativa subyacente
 - a. Mieloma múltiple
 - b. Crioglobulinemia
 - c. Macroglobulinemia de Waldenström
 - d. Leucemias
 - e. Linfomas
 - f. Otros
 - 2. Xantomatosis precedidas por alteraciones tisulares locales:
 - a. Xantomas eruptivos normolipémicos (después de eritema)
 - b. Xantelasmas y xantomas planos (después de eritrodermia)
 - c. Xantomas verruciformes en áreas de epidermolisis ampollosa distrófica
 - 3. Otras
 - a. Xantomas tendinosos y tuberosos hereditarios
 - b. Xantomas tuberosos y tendinosos normolipémicos
 - c. Xantomatosis cutánea normolipémica

CLINICA

Clínicamente los xantomas han sido clasificados con base en su morfología, distribución anatómica y modo de desarrollo, en: Eruptivos, tuberoeruptivos, tuberosos, tendinosos y planos².

Xantomas eruptivos: Reciben este nombre debido a su apariencia acneiforme y a su rápido desarrollo en "brotes"². Son pápulas dérmicas inflamatorias de 1 a 4 mm de diámetro que se localizan principalmente sobre las superficies extensoras de manos, brazos, rodillas y glúteos^{1,2,3} aunque ocasionalmente se observan en los grandes pliegues, labios, párpados y áreas de trauma (fenómeno de Koebner)².

En su fase aguda están rodeados por un halo eritematoso y son causa de prurito y dolor para el paciente. Se resuelven espontáneamente en algunas semanas, convirtiéndose en pápulas amarillentas y en algunos casos dejan cicatrices hiperpigmentadas².

Xantomas tuberosos: Son nódulos no inflamatorios, rojos o amarillentos de consistencia firme que comprometen la dermis y el tejido celular subcutáneo y se localizan en las superficies extensoras del cuerpo (codos, rodillas, nudillos y glúteos) y las palmas^{1,2}.

Xantomas tuberoeruptivos: Son pápulas inflamatorias localizadas principalmente en codos que comprometen la dermis y en algunas ocasiones el tejido celular subcutáneo^{2,3}. Pueden coalescer dando lugar a xantomas tuberosos².

Los xantomas tuberosos y tuberoeruptivos desaparecen en meses con el tratamiento de la enfermedad subyacente si ella existe. Sólo aquellos refractarios a éste, y de tamaño considerable, merecen ser extirpados quirúrgicamente².

Xantomas tendinosos: Son nódulos subcutáneos firmes de varios tamaños, cubiertos por piel de apariencia normal que se desliza libremente sobre su superficie. Algunos son fácilmente visibles, pero los más pequeños se detectan solo por palpación o examen radiográfico.^{1,2} Se localizan principalmente sobre los tendones extensores de las manos, codos y el tendón de Aquiles,^{1,2,3} donde pueden ser confundidos con nódulos reumatoideos o tofos gotosos. Los pacientes afectados pueden presentar tendinitis o tenosinovitis aquiliana e incluso poliartritis migratoria causando mayor confusión diagnóstica.¹

Estas lesiones pueden asociarse con xantomas perióstricos en los maléolos, las tuberosidades tibiales y los codos.²

El trauma repetido parece predisponer a su desarrollo y pueden persistir por muchos años o desaparecer lentamente. Algunos requieren de escisión quirúrgica debido a los trastornos articulares y periarticulares y a la inestabilidad mecánica que pueden ocasionar.²

Xantomas planos: Son placas dérmicas, no inflamatorias, difusas o bien circunscritas.² Incluyen varios subgrupos bien definidos:

Xantomas intertriginosos: Son placas amarillentas con una superficie en empedrado que se localizan en los espacios

interdigitales, las axilas y los pliegues interglúteo, antecubital y poplíteo.²

Xantomas de los pliegues palmares (xantoma striata palmaris): Máculas amarillentas e infiltración de los pliegues de las palmas y los dedos.²

Xantomas planos difusos (xantomatosis plana generalizada): Lesiones infiltrativas amarillo-naranja, distribuidas en cara, cuello y porción superior de tronco y brazos, en forma simétrica.^{1,2} Pueden presentarse con o sin dislipidemia asociada.²

Xantomas planos por colestasis: Son placas no inflamatorias, bien definidas, blanco-amarillentas que al evolucionar toman un color gris; se localizan en palmas y plantas principalmente, pero pueden presentarse en toda la superficie cutánea. Aparecen acompañando enfermedades que causan colestasis hepática.²

Xantelasmas: Son las formas más comunes de xantomas cutáneos.⁴ Se trata de placas no inflamatorias que se localizan en los párpados, principalmente en el lado nasal.^{1,2,3} Se presentan con mayor frecuencia en mujeres y tienden a aumentar en número con la edad. Generalmente son simétricos, progresivos, permanentes y a veces confluentes. Su consistencia puede ser firme, blanda o calcárea.⁴

HISTOPATOLOGIA

La principal característica histológica de los xantomas es la presencia de células espumosas, que no son más que macrófagos que han fagocitado gotas de lípidos. Estas aparecen con citoplasma espumoso o reticulado cuando a las muestras se les procesa rutinariamente, ya que las gotas lipídicas son extraídas. Sin embargo pueden observarse cuando las muestras son fijadas con formalina o congeladas y teñidas con coloraciones como rojo escarlata o negro Sudán. Los triglicéridos dan a las células un tinte rojo-naranja cuando se usan estas coloraciones, mientras el colesterol aparece rojo-café y con doble refringencia cuando las muestras congeladas se observan al microscopio de luz polarizada.⁵

Generalmente poseen un solo núcleo pero algunas son multinucleadas y sus núcleos se distribuyen irregularmente (como en las células gigantes de cuerpo extraño) o formando una corona central. Estas últimas son llamadas células de Touton.⁵

XANTOMATOSIS HIPERLIPIDEMICAS

Estructura de las lipoproteínas

Las lipoproteínas plasmáticas son partículas esféricas compuestas por cientos de lípidos y moléculas proteicas, visibles sólo mediante microscopía electrónica.^{1,6} Sus principales componentes lipídicos son: Colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Los triglicéridos y el colesterol esterificado (partículas hidrofóbicas) constituyen el centro de las lipoproteínas; los fosfolípidos y el colesterol libre, partículas solubles en agua y lípidos (anfipáticas) cubren la superficie, al igual que una clase especial de proteínas llamadas **apoproteínas** (trece han sido caracterizadas en el ser humano) que además de servir como in-

terfase entre el plasma y las moléculas lipídicas, intervienen en la regulación del transporte de los lípidos y el metabolismo de las lipoproteínas.^{3,6}

Ya que las lipoproteínas poseen diversas proporciones de lípidos y apoproteínas, sus tamaños, densidades y química varían, permitiendo su separación mediante ultracentrifugación o fraccionamiento por electroforesis.¹ Cinco clases mayores han sido identificadas: Quilomicrones, Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), Lipoproteínas de baja densidad (LDL) y Lipoproteínas de alta densidad (HDL). (Ver Tabla No. 1).

Tabla 1. Características físico-químicas de las lipoproteínas³

Lipo-proteína	Diámetro nm	Triglicéridos %	Colesterol %	Fosfolípidos %	Apoproteínas**
Quilomicrón	75-1200	80-95	2-7	3-9	A,II,IV,B4s,C,II,III,E2-4
VLDL*	30-80	55-80	5-15	10-20	B100,C,I,II,III,E2-4
IDL**	25-35	20-50	20-40	15-25	B100,C,I,II,III,E2-4
LDL***	18-25	5-15	40-50	20-25	B100,C,I,II,III,E2-4
HDL****	5-12	5-10	15-25	20-30	A,II,IV,C,II,III,E2-4

*VLDL= Very-Low-Density Lipoprotein (Lipoproteína de muy baja densidad)
 **IDL = Intermediate-Density Lipoprotein (Lipoproteína de densidad intermedia)
 *** LDL = Low-Density-Lipoprotein (Lipoproteína de baja densidad)
 **** HDL = High-Density-Lipoprotein (Lipoproteína de alta densidad)

Metabolismo de las lipoproteínas

En el ser humano existen dos fuentes de lípidos que forman las lipoproteínas plasmáticas: 1) Grasas provenientes de la dieta y 2) Grasas sintetizadas endógenamente en el hígado. Así, dos cascadas metabólicas de lipoproteínas que se interrelacionan están trabajando continuamente.¹

Cuando se ingiere una comida rica en grasa (100 gr de triglicéridos y 0.5 gr de colesterol constituyen la dieta americana promedio) estos lípidos son absorbidos por la mucosa intestinal como ácidos grasos y colesterol, y convertidos en triglicéridos y ésteres de colesterol para luego ser incorporados en los quilomicrones nacientes junto con la apoproteína B48 sintetizada también en la mucosa intestinal.^{1,6} Después de su secreción, los quilomicrones circulan por el sistema linfático y alcanzan la circulación venosa.⁵ Durante este recorrido, sufren transformaciones físico-químicas debido al intercambio de apoproteínas que realizan con las lipoproteínas HDL.^{1,6}

- Primero reciben de éstas, la apoproteína CII, la cual activa la lipoproteína lipasa presente en las células endoteliales de los capilares del tejido adiposo y el músculo cuando los quilomicrones interactúan con ellas. Esta interacción desencadena la hidrólisis de los triglicéridos presentes en el centro del quilomicrón.
- Posteriormente, obtienen la apoproteína CIII, que regula la hidrólisis de los triglicéridos mediante la inhibición de la lipoproteína lipasa.
- Finalmente, cuando una gran parte de los triglicéridos del centro del quilomicrón ha sido hidrolizada, reciben de esta misma fuente la apoproteína E y se convierten en remanentes de quilomicrones los cuales devuelven a la HDL las apoproteínas CII y CIII.

Estos remanentes, conformados básicamente por ésteres de colesterol, son reconocidos por un receptor de la apoproteína E presente en las células parenquimatosas hepáticas, sufren catabolismo y son incorporados como colesterol libre a la bilis, usados para la síntesis de ácidos biliares, utilizados para la síntesis de lipoproteínas hepatógenas, o para la síntesis de membranas.^{1,6}

La cascada endógena del metabolismo de las lipoproteínas comprende la formación de VLDL en el hígado como primer paso¹: Triglicéridos provenientes del plasma o sintetizados de novo por el hígado a partir de glicerol (derivado de la glucosa y el alcohol dietarios) y ácidos grasos libres, y colesterol derivado de acetato o proveniente de los remanentes de los quilomicrones, son empacados junto con la apoproteína B100 y fosfolípidos; posteriormente son secretados como VLDL y les son adicionadas las apoproteínas CI, CII, CIII y E, donadas por las HDL.³

Una vez en el plasma, las VLDL son hidrolizadas por la lipoproteína lipasa en las células endoteliales de los capilares, con lo cual son convertidas en: *Remanentes de VLDL* (de menor tamaño) que son removidos del plasma por el hígado cuando se unen a receptores de la apoproteína E que aún contienen, o en *IDL* (Lipoproteínas de Densidad Intermedia) que permanecen en la circulación donde sus triglicéridos y apoproteínas, excepto la B100, son removidas convirtiéndolas así en LDL (Lipoproteínas de Baja Densidad) ricas en colesterol.^{1,6}

Entre el 40% y 60% de las LDL plasmáticas, son tomadas por el hígado, aunque las glándulas adrenales son quienes mayor cantidad de éstas lipoproteínas toman si se calcula con base en su peso. El resto, lo toman otros órganos como el tejido adiposo y el músculo.⁶

El catabolismo de las LDL en los diferentes órganos se realiza en su mayoría, a través de receptores específicos para la apoproteína B100 que ellos contienen.^{1,6} Una vez en el interior de la célula, la apoproteína B100 es degradada y el colesterol y los fosfolípidos son utilizados para la síntesis de membranas y de hormonas. Al mismo tiempo se inhibe tanto la síntesis intracelular de colesterol como la toma adicional de LDL del plasma.⁶

Este mecanismo de feedback permite mantener la homeostasis del colesterol⁶ (Ver Figura No. 1).

La ruta más importante en la excreción de colesterol es a través de su oxidación para formar ácidos biliares. Estos son secretados hacia el lumen intestinal, donde solubilizan los lípidos de la dieta y son reabsorbidos en gran parte en el íleon; sin embargo una pequeña parte se excreta con las heces. Esta porción excretada iguala la cantidad sintetizada diariamente por el hígado.¹

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL), juegan un papel muy importante en el metabolismo del colesterol y las apoproteínas.¹ Su origen parece ser la coalescencia de complejos apoproteína-fosfolípidos individuales.⁶

Las HDL actúan en el metabolismo del colesterol tomándolo de las células periféricas (músculo, tejido adiposo o vasos sanguíneos) o de otras lipoproteínas, lo convierten a ésteres

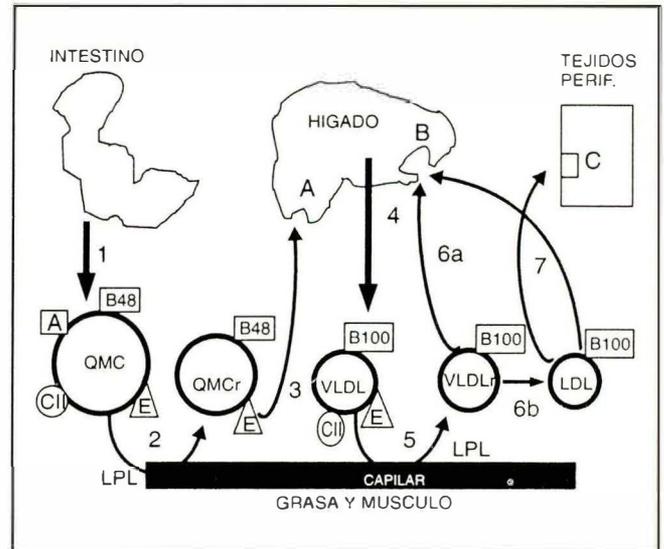


Fig. No. 1. (Tomada de J. Am Acad. Dermatol. 1988;19:95-111)

Representación esquemática de algunos aspectos del metabolismo de las lipoproteínas. Las diferentes lipoproteínas son representadas en círculos de diámetros decrecientes de acuerdo a su tamaño. Se muestran las cantidades relativas de triglicéridos (áreas no sombreadas dentro de los círculos) y de colesterol (áreas sombreadas) de cada lipoproteína. Los números corresponden a los diferentes pasos metabólicos mencionados en el texto. A: Receptor para los remanentes de quilomicrones. B: Receptor hepático de las LDL. C: Receptor extrahepático de las LDL.

de colesterol por acción de la enzima LCAT (Colesterol-lecitina Acil transferasa), y lo transfieren a las lipoproteínas Apo B100 (VLDL, IDL y LDL) que posteriormente lo llevan al hígado donde es hidrolizado y excretado en la bilis. En algunos casos las HDL transportan el colesterol directamente a este órgano.^{1,6}

Este es llamado "*Transporte reverso del colesterol*" y su función es prevenir la acumulación de colesterol en el cuerpo.^{1,6}

Existen otros mecanismos que explican la naturaleza antiaterogénica de esta clase de lipoproteína⁶:

- ◆ Su habilidad para remover el colesterol directamente de las células espumosas que hacen parte de las placas arterioscleróticas.
- ◆ Su capacidad para proteger a las LDL de la modificación oxidativa (ver más adelante).
- ◆ Y su papel en el metabolismo de los eicosanoides.

Este potencial antiaterogénico de las HDL, ha sido demostrado en estudios clínicos y epidemiológicos.⁶

Aterogénesis

La arteriosclerosis es la causa de muerte en más del 50% de las personas que viven en el mundo occidental. Esta produce morbilidad cardíaca significativa, como síndromes anginosos, infarto del miocardio, cardiomiopatía isquémica y muerte cardíaca súbita; y morbilidad no cardíaca, como accidentes cerebro-vasculares y enfermedad vascular periférica.⁷

Los pasos característicos en el proceso aterogénico son:⁷

- ◆ Depósito de lípidos en la íntima arterial.
- ◆ Acumulación de células inflamatorias (principalmente linfocitos T y monocitos) en la íntima arterial.
- ◆ Acumulación de células de músculo liso.
- ◆ Elaboración de colágeno y proteínas de la matriz extracelular por las células de músculo liso.

Y en lesiones más avanzadas:

- ◆ Crecimiento de pequeños vasos desde la vasa vasorum de la adventicia.
- ◆ Necrosis de la porción central de la lesión.

Defectos en el metabolismo de cualquiera de las lipoproteínas favorecen el depósito de lípidos en la pared arterial, lo cual constituye el primer paso en la formación de una lesión arteriosclerótica.⁶

El segundo paso, que es el reclutamiento de células inflamatorias en la pared arterial, no es producido por las lipoproteínas que fueron depositadas en ella en su forma nativa, ya que se comprobó que éstas no desatan reacción inflamatoria alguna. Sin embargo, bajo algunas circunstancias, las LDL plasmáticas pueden sufrir peroxidación de sus lípidos en el espacio subendotelial, lo cual altera la interacción normal con sus receptores localizados en los diferentes órganos del cuerpo. Así, se unen a células como macrófagos (lo cual genera la formación de células espumosas), células endoteliales y de músculo liso. Esta interacción ocasiona la secreción de algunas citoquinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento por estas células, lo que a su vez se traduce en: Reclutamiento de más monocitos en el área de la lesión y proliferación de las células de músculo liso que sintetizan matriz extracelular.⁷

Las moléculas de adhesión más importantes en este proceso son:⁷

- ◆ El ICAM-1 o molécula de adhesión intercelular 1, y el VCAM-1 o molécula de adhesión de la célula vascular 1, ambas miembros de la *superfamilia de las moléculas de adhesión inmunoglobulínicas*, cuya expresión es estimulada por citoquinas (como la interleuquina-1 y el factor de necrosis tumoral-1) y las LDL oxidadas.
- ◆ Y las *selectinas*, como la selectina-E (antes llamada ELAM-1) y la selectina P.

Estas últimas inducen una unión transitoria de los leucocitos a la pared endotelial reduciendo su velocidad y permitiendo su atrapamiento definitivo por el ICAM-1 y el VCAM-1.⁷

Origen de los xantomas

Estudios mediante microscopía electrónica y trazador radioisotópico en humanos han demostrado el paso de lipoproteínas plasmáticas a través de las células endoteliales vasculares hacia

los tejidos y su posterior acumulación dentro de los macrófagos tisulares.²

Parece existir una correlación positiva entre los lípidos transportados en el plasma cuando hay una cantidad excesiva de lipoproteínas, el tipo de lípido que predomina en los xantomas y el tipo de xantoma que se desarrolla. Así, los xantomas tendinosos aparecen en presencia de niveles plasmáticos elevados de LDL cuyo principal componente es el colesterol, o en presencia de LDL que transportan esteroides inusuales (colestanol y esteroides de plantas); mientras los xantomas eruptivos se producen únicamente en presencia de niveles plasmáticos muy elevados de quilomicrones (transportadores de triglicéridos) y contienen mayor cantidad de estos lípidos que el resto de los xantomas.²

Otros estudios sin embargo, han sugerido que la acumulación de lípidos en las células espumosas se debe también en parte a la síntesis lipídica de novo.²

Existe obviamente una estrecha relación entre la formación de xantomas y la de ateromas. Así, las alteraciones histopatológicas halladas en los xantomas, anuncian cambios similares en la vasculatura de los pacientes afectados, un hecho que sin duda se relaciona con la alta incidencia de arterioesclerosis prematura encontrada en una gran proporción de ellos.¹

A pesar de lo anterior, algunas observaciones importantes quedan por explicarse:

- ◆ Los xantomas se desarrollan en sólo un pequeño porcentaje de personas con trastornos de las lipoproteínas, y aunque las xantomatosis tienden a desarrollarse en las formas más severas de éstas, no siempre ocurre así.²
- ◆ Es necesario encontrar una hipótesis global que explique la aparición de xantomas en pacientes sin anomalías aparentes de sus lipoproteínas (normolipémicos).²
- ◆ La localización de ciertos xantomas en sitios específicos: Tuberoeruptivos en los codos, tendinosos en los tendones, intertriginosos en los espacios interdigitales, xantelasmas en los párpados etc. sugiere que factores tisulares locales pueden también cumplir un papel importante en la formación de estas lesiones.²

Es claro entonces que deben operar factores adicionales al simple depósito de lipoproteínas en los tejidos, en la formación de los diferentes tipos de xantomas.²

Patrones de lipoproteínas

La clasificación de las lipoproteínas se realiza con base en su motilidad electroforética o su densidad hidratada determinada a través de ultracentrifugación.³

La clasificación de los disturbios de las lipoproteínas propuesta por Frederickson, Levy y Lees en 1967, fue adoptada por la Organización Mundial de la Salud en 1970 y aún es importante en el estudio de estas entidades.³ Sin embargo hoy se sabe que esta clasificación no es de entidades clínicas independientes, sino de patrones de expresión (fenotipos) que pueden corresponder a una o más enfermedades.^{3,8} (Ver Tabla No. 2)

Tabla No. 2.

Fenotipo	Electroforesis	Lipoproteína	Colesterol Total	Triglicéridos en plasma	Aspecto del plasma
I	EN EL ORIGEN	QUILOMICRONES	NORMAL	MUY ELEVADOS	SOBRENADANTE CREMOSO
IIa	BETA	LDL	ELEVADO	NORMALES	CLARO
IIb	BETA-preBETA	LDL-VLDL	ELEVADO	MODERADAMENTE ELEVADOS	MODERADAMENTE TURBIO
III	BETA-preBETA banda ancha	beta VLDL	ELEVADO	MOD MUY ELEVADOS	SOBRENADANTE CREMOSO INFRANADANTE TURBIO
IV	preBETA	VLDL	NORMAL LEVE ELEVACION	MOD MUY ELEVADOS	TURBIO, SIN SOBRENADANTE
V	ORIGEN Y preBETA	QUILOMICRONES Y VLDL	MOD ELEVACION	MUY ELEVADOS	SOBRENADANTE CREMOSO INFRANADANTE MUY TURBIO

Clínica

La acumulación anormal de lipoproteínas en el plasma se produce por trastornos en su metabolismo (producción endógena excesiva, remoción defectuosa, catabolismo insuficiente), en su estructura o en su contenido lipídico.^{1,2} Estas aberraciones pueden generarse como manifestación de:^{1,2}

1. Enfermedades genéticas específicas (hiperlipoproteinemias primarias).
2. Como un fenómeno secundario a otros trastornos subyacentes, como diabetes mellitus, consumo de drogas, hipertiroidismo y paraproteinemias, entre otras (hiperlipoproteinemias secundarias).

La diferenciación entre las hiperlipoproteinemias primarias y secundarias puede ser difícil, debido a la similitud de síntomas, signos y hallazgos de laboratorio; pero esta diferenciación es la piedra angular de una terapia exitosa.¹

Cualquiera que sea la causa de la hiperlipoproteinemia, ésta se asociará con algunas manifestaciones clínicas de acuerdo al tipo de lípido que predomine.^{1,2} Así, la excesiva acumulación de quilomicrones ricos en triglicéridos, se relaciona hasta en el 63% de los pacientes con la aparición de dolor abdominal que puede deberse a: 1) Incremento en la viscosidad de la sangre, lo que puede causar isquemia intestinal; 2) infiltración de hígado y bazo por macrófagos que engolfan las partículas lipídicas allí depositadas, causando crecimiento de estas vísceras y distensión de sus cápsulas¹ y 3) pancreatitis.²

En cambio la acumulación de lipoproteínas ricas en colesterol (VLDL y sus remanentes LDL) se asocia frecuentemente con el desarrollo de arteriosclerosis y sus consecuencias.²

Como ya se ha mencionado, sólo una minoría de pacientes con trastornos en las lipoproteínas tiene xantomas y de éstos sólo los más frecuentes serán discutidos aquí.²

Para facilitar su revisión los hemos dividido en cuatro grupos mayores con base en el lípido que se encuentre aumentado en el plasma.

I. El primer gran grupo de trastornos lo constituyen las hiperlipoproteinemias (primarias o secundarias) caracterizadas por elevación de triglicéridos.

Esto ocurre debido a la *disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa*, lo que lleva a una utilización defectuosa de quilomicrones y sus remanentes y de VLDL endógenas; o al *incremento en la producción hepática de VLDL* lo que hace que los quilomicrones sean incapaces de competir de una forma efectiva con las VLDL por esta enzima.^{1,2}

Debido a lo anterior, las lipoproteínas que se acumulan en estos pacientes son: Quilomicrones y/o VLDL dando lugar a patrones electroforéticos tipo I, IV, y V.¹

Las lesiones cutáneas típicas en este grupo de pacientes son los **xantomas eruptivos**, los cuales sólo aparecen en presencia de quilomicronemia.²

Las causas más comunes de este trastorno son:

- ♦ En primer lugar, *formas secundarias* de hipertrigliceridemia como:
 - a. Diabetes mellitus no controlada: La insulina es necesaria para que se produzca el catabolismo fisiológico de los triglicéridos exógenos (transportados por los quilomicrones) y endógenos (transportados por las VLDL) ya que estimula la acción de la lipoproteína lipasa (LPL). Así, el déficit extremo de insulina que se presenta en pacientes con diabetes descompensada lleva a lipemia diabética, una forma adquirida de deficiencia de LPL, que es reversible con un reemplazo apropiado de insulina.^{1,2}
 - b. Ingestión de alcohol: Ya que estimula la síntesis hepática de VLDL.¹
 - c. Consumo de drogas: Principalmente los estrógenos que además de disminuir la actividad de la LPL, causan hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa, factores que conducen a un aumento en la síntesis de VLDL por el hígado.^{1,2}

Igualmente los corticoesteroides pueden desenmascarar una diabetes latente, induciendo déficit de insulina e intolerancia a la glucosa lo que conduce a una actividad subnormal de LPL y un aumento en la síntesis de VLDL.¹

- d. Falla renal crónica: En estos pacientes se produce: Aumento en la síntesis de VLDL, debida a hiperinsulinemia (tanto en los trasplantados como en pacientes urémicos) y disminución en la actividad de la LPL, a lo que contribuye el uso de corticoesteroides principalmente post trasplante.¹
- En segundo lugar dos hiperlipoproteinemias primarias:
 - a. Deficiencia de LPL: En su forma clásica se trata de un trastorno autosómico recesivo donde hay ausencia completa de esta enzima. Se presenta en menos de 1:100.000 habitantes. Los pacientes desarrollan el síndrome de hiperquilomicronemia antes de la adolescencia presentando **xantomas eruptivos**, hepatoesplenomegalia, lipemia retinalis y pancreatitis pero no tienen mayor predisposición a arterosclerosis prematura. Más tarde presentan también elevación de VLDL.^{1,2}
 - b. Hipertrigliceridemia familiar endógena (dislipidemia familiar): Es un trastorno común (1:500 habitantes).¹ Se diagnostica cuando al menos dos de los miembros del grupo familiar estudiado presentan niveles de triglicéridos en ayunas por encima del percentil 90 y colesterol HDL por debajo del percentil 10.⁸

Se produce por un aumento en la síntesis de VLDL por el hígado y cuando ésta es muy marcada, los mecanismos de remoción de los quilomicrones y las VLDL se saturan provocando también acumulación de los primeros.¹

Estos pacientes suelen presentar sobrepeso, mostrando un patrón de obesidad masculino, resistencia a la insulina y diabetes tipo II (hiperinsulinemia), todo lo cual estimula la lipogénesis hepática y la síntesis de VLDL. Además, en ellos es muy común encontrar litiasis vesicular (41% de los pacientes de sexo masculino y 68% de las mujeres) debido a cambios en la concentración de los ácidos biliares mayores, hipertensión arterial y enfermedad coronaria.^{1,6}

En piel, se observan típicamente **xantomas eruptivos** asociados también a **xantoma striatum palmaris**.¹

Raramente en patologías como hipotiroidismo, síndrome nefrótico y enfermedad de von Gierke pueden aparecer **xantomas eruptivos**.²

II. El segundo grupo lo conforman entidades que se caracterizan por presentar elevación tanto de triglicéridos como de colesterol.

La lesión cutánea más característica son los **xantomas tuberosos y tuberoeruptivos** y la entidad que con mayor frecuencia se asocia a ellos es la Disbetalipoproteinemia familiar llamada también Hiperlipoproteinemia familiar tipo III o Enfermedad beta amplia.

Esta es una entidad transmitida por herencia mendeliana simple cuya incidencia aproximada es de 1:10.000 habitantes.⁹

La anomalía básica es la presencia de una forma alterada de la apoproteína E (con predominio de la isoforma E2) presente en los remanentes de VLDL y de quilomicrones. Esta apoproteína es indispensable para su captación por el hígado.

Las VLDL anómalas transportan mayores cantidades de colesterol y sus remanentes sufren un catabolismo deficiente.¹ De esta manera estos pacientes tienen elevados niveles plasmáticos de remanentes tanto de quilomicrones como de VLDL y cifras elevadas de colesterol y triglicéridos. En la electroforesis se encuentra una banda que se extiende de las lipoproteínas beta a las pre-beta.¹

Las manifestaciones clínicas se presentan luego de la tercera década de la vida.⁹ El 80% de los pacientes presentan **xantomas tuberosos y tuberoeruptivos** típicamente localizados en los codos;^{2,9} cuando éstos se asocian a **xantoma striata palmaris** el diagnóstico de esta enfermedad es seguro; pueden observarse también xantelasmas.² Además presentan diabetes, obesidad, hiperuricemia, hipertensión y arteriosclerosis periférica y coronaria.^{1,2,6,9}

III. En este grupo encontramos entidades caracterizadas por presentar elevación importante en los niveles séricos de colesterol.

- a. Hipercolesterolemia familiar: En su forma heterocigótica es la causa más común de **xantomas tendinosos**.²

Se transmite como rasgo autosómico dominante y ocurre en 1:500 personas. El trastorno se debe a una mutación en uno de los genes que controla la formación de los receptores para LDL (receptores para la apoproteína B100) en las membranas celulares de todo el organismo; así, se producen sólo el 50% de ellos. Debido a esto las LDL son removidas del plasma a sólo dos terceras partes de la velocidad normal, no llegan a las diferentes células, se acumulan en el plasma y no se desencadena el mecanismo de feedback negativo que impide que se continúe la síntesis endógena de colesterol.¹

Los pacientes afectados presentan una duplicación o triplicación de sus niveles de LDL (y por tanto de colesterol) en plasma y un patrón electroforético IIa o IIb. Clínicamente pueden tener cifras elevadas de colesterol desde el nacimiento, sufren de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica prematura (70% de los pacientes desarrollan enfermedad coronaria antes de los 60 años de edad), y entre la tercera y sexta décadas de la vida, empiezan a presentar **xantomas tendinosos** (casi patognomónico de esta entidad), algunas veces **xantomas tuberoeruptivos** y **xantelasmas**, y además arco corneal. No se presentan en ellos otras alteraciones metabólicas.^{1,9}

Las formas homocigóticas son muy raras (1:1.000.000), mucho más severas⁹ y presentan en forma patognomónica **xantomas intertriginosos**.²

- b. Enfermedad hepática colestásica: Es secundaria a cirrosis biliar primaria o debida a drogas, o a atresia biliar; se produce incapacidad para la excreción del colesterol por la bilis, lo que causa su regurgitación hacia el plasma donde se une con la albúmina y con fosfolípidos formando una

nueva lipoproteína que se ha denominado "X", capaz de transportar altas cantidades de colesterol.²

Esta lipoproteína infiltra la dermis y el tejido celular subcutáneo causando la aparición de **xantomas planos** (característicos de esta afección) que se localizan principalmente en manos y pies, pero pueden generalizarse, por lo cual pueden confundirse con xantomas planos difusos. En las palmas se diferencian de los xantomas de los pliegues porque son placas y no "decoloraciones difusas", sobrepasan los límites de los mismos y toman color grisáceo con el tiempo.²

Estos pacientes tienen niveles muy elevados de colesterol plasmático (generalmente mayor de 500mg/dl) y un patrón electroforético de lipoproteínas tipo II.^{1,2}

Otras manifestaciones dermatológicas en ellos son: Xantomas tuberosos, tuberoeruptivos, xantelasmas, ictericia, hiperpigmentación y prurito.²

IV. El cuarto y último grupo lo conforman patologías que presentan un amplio rango de patrones electroforéticos de lipoproteínas, por lo tanto puede predominar el aumento de cualquiera de los principales lípidos plasmáticos en diferentes ocasiones, lo cual lleva a la aparición de diversos tipos de xantomas.

a. Hipotiroidismo: Dos mecanismos capaces de alterar el metabolismo de las lipoproteínas explican el amplio rango de patrones lipoproteicos que pueden presentarse en esta enfermedad: 1) El mixedema puede causar perfiles electroforéticos tipo IV o V (acumulación de quilomicrones y/o VLDL) ya que las hormonas tiroideas son necesarias para una adecuada actividad de la lipoproteína lipasa; 2) Puede asociarse también a hipercolesterolemia (tipo IIa o IIb) con incremento de LDL, ya que la hormona tiroidea es crucial en el proceso de oxidación del colesterol hepático para formar las sales biliares. También ha sido reportada en el hipotiroidismo la acumulación en el plasma de IDL con un patrón electroforético tipo III.

Estos pacientes pueden presentarse casi con cualquier tipo de xantoma, pero especialmente tuberosos, tendinosos y xantelasmas.¹

b. Síndrome nefrótico: La proteinuria masiva que se presenta en estos pacientes se acompaña de lipiduria. Esta última estimula la síntesis hepática de LDL, VLDL e IDL. Los pacientes pueden presentar patrones electroforéticos de lipoproteínas tipo IIa, IIb, III y IV y por tanto, xantelasmas, xantomas tendinosos y xantomas eruptivos.¹

c. Disgammaglobulinemias o paraproteinemias: Pacientes con mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, gammopatía monoclonal, crioglobulinemia, leucemia, linfoma, granulomatosis eosinofílica y artritis reumatoidea pueden presentar **xantomas planos difusos** (xantomatosis plana generalizada). Estas raras lesiones se observan como decoloraciones amarillo anaranjadas o café que se localizan en tronco y cuello en forma bilateral y simétrica. Pueden aparecer en presencia de hiperlipoproteinemias tipo

I, V o IIa o con niveles de lípidos plasmáticos normales. Ellos son patognomónicos de este tipo de trastornos.²

La causa de la aparición de los xantomas aún no está clara. Algunos investigadores creen que se deben a que los anticuerpos presentes en estas patologías pueden "enlazar" las lipoproteínas evitando así su excreción normal; otros opinan que se deben a una "lipidización" secundaria que sufren las células linforreticulares asociadas al trastorno sistémico.^{1,2}

XANTELASMAS

Constituyen la forma más común de xantomas cutáneos. Aproximadamente el 50% de los pacientes que los presentan no tienen alteración en sus lípidos plasmáticos.

El tipo más frecuente de hiperlipidemia que se encuentra en el 50% restante, es el IIa.⁴

En pacientes con xantelasmas y niveles aumentados de triglicéridos o colesterol, el riesgo de arteriosclerosis dependerá del tipo de lipoproteína elevada y su manejo se hará en relación con ella.⁴

En pacientes normolipémicos con xantelasmas, la situación es menos clara debido a que no existen suficientes estudios controlados sobre la prevalencia de enfermedades debidas a arteriosclerosis en este grupo de pacientes, y a que algunos de los resultados de los estudios de lípidos en ellos han sido contradictorios. Sin embargo hay datos que sugieren una asociación directa entre la presencia de xantelasmas (en pacientes normolipémicos) y mayor riesgo de arteriosclerosis, principalmente en los estudios que muestran cifras bajas de HDL y anomalías en los niveles de otras lipoproteínas y apolipoproteínas en este tipo de pacientes.⁴

Aunque son necesarios más estudios epidemiológicos y bioquímicos, con base en el conocimiento actual parece justificado medir los niveles de lipoproteínas plasmáticas y de las apolipoproteínas más asociadas con enfermedad arteriosclerótica, en pacientes normolipémicos con xantelasmas.⁴

XANTOMATOSIS NORMOLIPIDEMICAS

Los xantomas pueden surgir en ausencia de lípidos plasmáticos elevados^{1,2} bien sea asociados a otras enfermedades o en pacientes sin ningún trastorno subyacente.

Enfermedades como dislipoproteinemias y paraproteinemias (mieloma múltiple, crioglobulinemia, leucemia, linfoma etc), la tirotoxicosis, la disbetalipoproteinemia normocolesterolémica, la hiperapobetalipoproteinemia y pacientes con trastornos cutáneos inflamatorios previos como eritrodermias, eczema atópico o linfedema pueden presentar xantomas de diversas clases en ausencia de anomalías en sus lípidos plasmáticos.^{1,2}

Trastornos muy poco comunes como la xantomatosis cerebrotendinosa y la beta-sitosterolemia que se deben a la acumulación en los tejidos de esteroides inusuales (colestanol en la primera y sitosterol entre otros, en la segunda) se manifiestan con la aparición en la vida adulta de grandes xantomas tuberosos y tendinosos, además de enfermedad arteriosclerótica

prematura y anomalías neurológicas, oftalmológicas y hematológicas, mientras los enfermos tienen niveles séricos normales de lípidos.²

Finalmente, existen formas hereditarias de xantomas que aparecen en familias sin trastorno alguno del metabolismo lipídico.²

DIAGNOSTICO

El hallazgo de xantomas en sus pacientes obliga al dermatólogo a realizarles una cuidadosa historia clínica y examen físico dirigiendo su atención a aspectos como: La incidencia familiar de xantomas, la historia familiar de enfermedad arteriosclerótica prematura, la presencia de lipemia retinalis, arco senil y hepatoesplenomegalia, además de signos y síntomas de enfermedades que pueden causarlos como diabetes mellitus, trastornos tiroideos, enfermedad renal y enfermedades linfoproliferativas principalmente.¹

Desde 1992 fué definido por la SOLAT (Sociedad Latinoamericana de Arteriosclerosis) capítulo colombiano, el "perfil lipídico mínimo", es decir, el mínimo de exámenes de laboratorio que se deben solicitar para poder realizar una adecuada valoración de estos pacientes. De igual manera se determinaron los valores máximos que pueden ser aceptados como normales para cada una de las fracciones lipídicas, y los valores ideales para nuestra población (Ver Tablas No. 3 y No. 4).¹⁰

Perfil lipídico mínimo	
1.	Aspecto del suero a la extracción. Obtenido después de 12 horas de ayuno y colocado a 4 grados Centígrados por 12 horas.
2.	Determinación del colesterol total
3.	Determinación del colesterol de HDL
4.	Determinación de los triglicéridos
5.	Cálculo del colesterol de LDL. $\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol total (TGC)} - \text{Colesterol HDL}$ (fórmula de Friedewald)

Valores ideales para el perfil lipídico mínimo	
Colesterol	< 200mg/dl
Colesterol de HDL	> 35mgr/dl
Hombres y mujeres postmenopáusicas	> 45mgr/dl
Mujeres premenopáusicas	> 45mgr/dl
Triglicéridos	< 200mgr/dl
Colesterol de LDL	< 130mgr/dl

Pueden necesitarse exámenes de laboratorio adicionales para descartar los trastornos causantes de las hiperlipoproteinemias secundarias.¹ Además en casos especiales es posible cuantificar las lipoproteínas en forma aislada por medio de electroforesis en gel de agarosa, al igual que las apolipoproteínas con la premisa de que en las alteraciones del metabolismo lipídico es más importante la alteración de las apoproteínas que la de los lípidos propiamente dichos.¹⁰

Como ya fue enunciado, parece justificado realizar estos mismos estudios a pacientes con xantomas como único hallazgo al examen físico.⁴

TRATAMIENTO

El paso obligado en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias es la dieta. Los pacientes con sobrepeso deben iniciar un régimen de reducción. Virtualmente todos los pacientes con hiperlipoproteinemia primaria o secundaria pueden ser manejados únicamente con una dieta baja en colesterol y grasas animales saturadas y relativamente alta en aceites vegetales poliinsaturados, lo cual reduce las LDL plasmáticas.¹¹

El segundo paso persigue el control de factores agravantes como la diabetes mellitus, el alcoholismo y el hipotiroidismo, y la eliminación de todos los factores de riesgo que predisponen a la arteriosclerosis como el cigarrillo, la hipertensión, y la inactividad física.¹¹

La decisión de prescribir drogas hipolipemiantes adjuntas a la dieta, debe basarse en: Edad del paciente, sexo, historia familiar, presencia de enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica, presencia de otros factores de riesgo para enfermedad coronaria prematura, respuesta a la dieta y tipo de hiperlipidemia.¹²

Tratamiento de la hipercolesterolemia

1. Secuestradores de los ácidos biliares: La colestiramina y el colestipol son resinas insolubles de intercambio aniónico que secuestran colesterol y ácidos biliares en el intestino; esto disminuye su absorción por la mucosa y aumenta su excreción en las heces (la excreción fecal de esteroides aumenta 2 a 2.5 veces lo normal).¹ La depleción de ácidos biliares así causada, estimula su síntesis hepática a partir de colesterol, lo que a su vez causa disminución del colesterol hepático; esta disminución es compensada con la expresión de un mayor número de receptores para LDL plasmáticas (ricas en colesterol) en el hígado y mayor biosíntesis de colesterol. Al unirse a sus receptores hepáticos, se aumenta el catabolismo de las LDL por el hígado y su cifra plasmática baja (entre el 15% y el 30%). Al mismo tiempo se produce un aumento en las HDL, los triglicéridos y las VLDL.¹²

Sus principales efectos colaterales son: Cambios en la función intestinal (constipación y diarrea) y exacerbación de hemorroides preexistentes.¹²

2. Acido nicotínico: Es un medicamento efectivo y poco costoso que ejerce efectos benéficos sobre las concentraciones plasmáticas de todas las lipoproteínas. Puede ser usado en diferentes causas genotípicas de hipercolesterolemia primaria.¹²

Su mecanismo de acción preciso se desconoce; sin embargo a dosis entre 3 y 6 gr diarios logra: Reducir la lipólisis del tejido adiposo; inhibir la síntesis y secreción por el hígado de las partículas que contienen ApoB; disminuir la síntesis de lipoproteína(a) y cambiar el metabolismo de las

HDL, disminuyendo así las cifras de LDL y triglicéridos, y aumentando las de HDL.¹²

Comúnmente produce brote cutáneo, náuseas, dolor abdominal, boca seca y visión borrosa, por lo cual muchos pacientes no lo toleran. Además es hiperglicemiante y aumenta los niveles de ácido úrico, transaminasas y fosfatasa alcalinas.¹²

3. Inhibidores de la HMG CoA Reductasa: Esta es la enzima que limita la velocidad de la síntesis de colesterol por el hígado. La lovastatina, pravastatina, simvastatina y otros, inhiben competitivamente la enzima, impidiendo la síntesis de colesterol. Cuando la reserva de colesterol hepático se agota, se estimula la expresión de receptores para LDL como mecanismo de compensación, lo que lleva a un aumento en el catabolismo tanto de LDL como de remanentes de VLDL.¹²

Estas son las drogas más potentes disponibles actualmente para reducir las cifras de colesterol, son bien toleradas y sus efectos colaterales son poco comunes.¹²

Estos tres grupos de medicamentos son los considerados de primera línea en el tratamiento de la hipercolesterolemia.¹²

4. Fibratos: Como el clofibrato y el gemfibrozil. Sus mecanismos de acción se desconocen en su totalidad, pero se sabe que: Producen activación de la LPL; suprimen la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo; inhiben la síntesis de triglicéridos; incrementan la excreción de colesterol en la bilis sin reducir su síntesis y disminuyen las LDL al aumentar su catabolismo. Deben usarse siempre unidos a otras drogas en pacientes con hipercolesterolemia primaria, ya que reducen solo en un 5%-10% las cifras de colesterol LDL.¹²

La combinación de dos o más de estas drogas se usa en pacientes con hipercolesterolemia severa, o con el fin de complementar sus acciones y disminuir las dosis de cada una, logrando así, reducir sus efectos colaterales.¹²

Tratamiento de la hiperlipidemia combinada

En este grupo nos interesa la disbetalipoproteinemia familiar:

En estos pacientes la presencia de hipertrigliceridemia muestra una relativamente fuerte asociación con enfermedad cardiovascular prematura, por lo cual ameritan el uso de drogas hipolipemiantes si persisten hiperlipoproteinémicos después de la corrección de factores secundarios y de una dieta estricta.¹²

El objetivo de la terapia es reducir las VLDL aterogénicas y los remanentes de quilomicrones.¹²

Las drogas de elección son los fibratos, el ácido nicotínico y los inhibidores de la HMG CoA reductasa, en ese orden.¹²

Los fibratos son extremadamente efectivos y pueden llegar a producir reducciones del 40% al 60% en las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos.¹²

El ácido nicotínico puede reducir las concentraciones de VLDL e IDL entre 50% y 60%, aumentando además las de HDL en un 30%.¹²

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa son una importante alternativa para los fibratos, logrando reducciones en el nivel de colesterol y triglicéridos entre el 40% y 50%.¹²

Tratamiento de la hipertrigliceridemia

La razón para el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia moderada, se basa en la premisa de que una reducción en las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas ricas en triglicéridos retarda el desarrollo de arteriosclerosis. La terapia farmacológica debe iniciarse cuando a pesar de la corrección de factores secundarios, los triglicéridos permanecen en cifras mayores de 350mg/dl. En pacientes no diabéticos, la droga de elección es el ácido nicotínico, que logra reducciones de 50% a 75% en las VLDL y aumento en las HDL de hasta 30%, cuando se usa en dosis de 2 a 4.5gr/día.¹²

En pacientes con hipertrigliceridemia severa (>1000mg/dl) se busca, además del retardo del proceso aterogénico, prevenir el desarrollo de hepatomegalia, esplenomegalia, esteatosis hepática y probablemente, pancreatitis. En ellos el Gemfibrozil es la droga de elección, ya que en dosis de 1200 mg/día, logra reducir los niveles de triglicéridos hasta en 90%, eliminar la quilomicronemia e incrementar las concentraciones plasmáticas de HDL y LDL.¹²

CASO CLÍNICO

Paciente de 28 años, sexo femenino, mestiza, natural de Peque (Antioquia) y residente en Medellín, quien consultó al Servicio de Dermatología del Hospital San Vicente de Paúl, por la aparición progresiva desde los 8 años de edad de múltiples lesiones cutáneas asintomáticas, que en los últimos meses habían aumentado en número y tamaño.

La revisión por sistemas fue negativa.

Como antecedentes personales negó Diabetes mellitus, trastornos renales, hepáticos, tiroideos, cardiovasculares y cualquier otra patología de importancia. No fumaba, no ingería licor y jamás había usado anticonceptivos orales ni corticoesteroides.

En su familia nadie presentaba lesiones similares. No se pudo aclarar la presencia de muertes tempranas en sus familiares o causas de muerte en ellos.

Al examen físico encontramos una paciente en buenas condiciones generales, de hábito endomorfo, normotensa. Sin ningún signo clínico sugestivo de patología tiroidea, sin hallazgos anormales a nivel cardiopulmonar o abdominal y con pulsos periféricos normales.

Se observó en cambio la presencia de arco senil (Figura No. 2), pequeños xantelasma cerca al canto interno izquierdo y sobre el borde palpebral superior derecho (Figura No. 3), un gran xantoma tuberoso sobre la superficie de cada uno de los codos rodeados ambos por xantomas tuberoeruptivos (Figura No. 4), xantomas tendinosos sobre algunas de las articulaciones metacarpofalángicas de ambas manos y la quinta interfalángica proximal de la mano izquierda, además de xantomas intertriginosos en casi todos los espacios interdigitales (Figura No. 5) y finalmente dos grandes xantomas tuberosos en el pliegue interglúteo acompañados de xantomas tuberoeruptivos en ambos glúteos (Figura No. 6).

En sus exámenes de laboratorio se encontró:

Perfil lipídico:



Fig. No. 2.



Fig. No. 3.



Fig. No. 4.



Fig. No. 5.

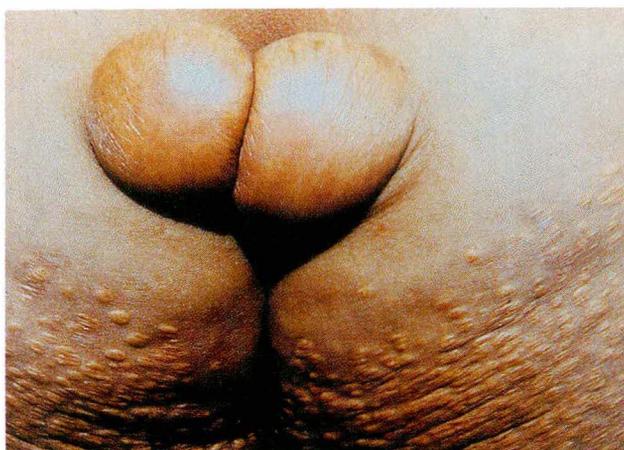


Fig. No. 6.

- Colesterol total 557 mgr/dl (valor normal (V.N.): hasta 200 mgr/dl).
- Triglicéridos 169 mgr/dl (V.N. hasta 170 mgr/dl).
- Lípidos totales 1230 mgr/dl (V.N. 450-600 mgr/dl).
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL) 22 (V.N. >45).
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) 34 (V.N. hasta 34).
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL) 501 (V.N. <150).

No se reportó el aspecto del suero al tomar la muestra.

La paciente no se realiza otros exámenes debido a sus precarias condiciones económicas.

De acuerdo entonces a su cuadro clínico: Presencia de todo tipo de xantomas, pero especialmente xantomas tendinosos e intertriginosos, arco senil de aparición muy temprana, y un perfil lipídico con hipercolesterolemia severa y aumento de las lipoproteínas de baja densidad, en ausencia de trastornos secundarios que pudieran causarle estas anomalías, se le hace diagnóstico de hipercolesterolemia familiar muy probablemente homocigótica (por su severidad, inicio muy temprano y presencia de xantomas intertriginosos patognomónicos de esta entidad). Se informa a la paciente del alto riesgo que tiene de desarrollar trastornos cardiovasculares y se le inicia dieta y ácido nicotínico a dosis de 3 gr/día.

La paciente no regresó a control.

SUMMARY

Xanthomas can be the only visible sign of severe systemic diseases, mainly the primary or secondary lipoprotein disorders.

This article presents the classification, clinical types, histological characteristics and treatment of xanthomas and also the lipoprotein metabolism whose disturbance leads not only to

the appearance of those lesions but also to severe cardiovascular morbidity.

A clinical case of xanthomatosis that led us to pursue this study.

Key Words: Hyperlipidemic xanthomatoses, Normolipidemic xanthomatoses, Lipoprotein metabolism, Therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Parker F. Xanthomas and hyperlipidemias. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985 July; 13(1): 1-30.
2. Cruz PD, East C, Bergstresser PR. Dermal, subcutaneous and tendon xanthomas: Diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988 July; 19(1), Part 1: 95-111.
3. Polano Mk. Xanthomatosis and Dyslipoproteinemias. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K et al. eds. *Dermatology in General Medicine*, Fourth Edition. McGraw-Hill, Inc. 1993; 1901-1916.
4. Bergman R. The pathogenesis and clinical significance of xanthelasma palpebrarum. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994 February; 30 (2), Part 1: 236-242.
5. Lever WF, Schaumburg G. Lipoidosis, Histiocytosis. In: *Histopathology of the skin*. Seventh Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1990: 426-451.
6. Ginsberg HN. Lipoprotein Metabolism and its relationship to Atherosclerosis. *Medical Clinics of North America*. 1994, January; 78(1): 1-20.
7. O'Brien KD, Alan Ch. The biology of the artery wall in the atherogenesis. *Medical Clinics of North America*. 1994, January; 78(1): 41-67.
8. Schaefer EJ. Familial Lipoprotein Disorders and Premature coronary artery disease. *Medical Clinics of North America*. 1994, January; 78(1): 21-39.
9. Smud R, Sermuklis B. Clasificación y Clínica de las hiperlipoproteinemias. *Avances en Dislipidemias*. PARKE DAVIS. Fascículo 2: 14-25.
10. Barbosa E. Diagnóstico de las dislipoproteinemias. *Boletín informativo, Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis, Capítulo Colombiano*. 1992; 2(4): 3-7.
11. Brovn MS, Goldstein JL. The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Twelfth Edition. McGraw-Hill, Inc. 1991: 1814-1825.
12. Larsen ML, Illingworth DR. Drug treatment of Dyslipoproteinemia. *Medical Clinics of North America*. 1994, January; 78(1): 225-245.