

Pápulas amarillentas diseminadas

María Agustina Fumis, Yohana Moyano, María Pía Boldrini, María Laura Gubiani y Beatriz Pinardi

► CASO CLÍNICO

Paciente femenino, de 44 años de edad, con antecedente patológico de litiasis biliar, hospitalizada en servicio de clínica médica por diabetes *de novo*. Se solicita interconsulta a nuestro servicio por pápulas amarillentas generalizadas, pruriginosas, de 8 meses de evolución.

Al **examen físico** se observaban múltiples pápulas con centro amarillento y halo eritematoso, de 1 a 4 mm aproximadamente, diseminadas, confluentes en codos, región periumbilical, región lumbar, y glúteos (Figs. 1 y 2).

Se solicitó un **laboratorio** que informó eritrosedimentación 1 mm, glucemia 415 mg/dl, glóbulos blancos 5,90 miles/mm³, hematocrito 37%, colesterol total 350 mg/dl, triglicéridos 2,100 mg/dl. No se pudo obtener resultados de función renal debido al suero hiperlipémico.

La ecografía abdominal informó hígado de tamaño aumentado, con esteatosis difusa moderada. El fondo de ojo se encontró dentro de parámetros normales.

El **estudio histopatológico** reveló en dermis acúmulos de histiocitos espumosos, dispuesto en lóbulos separados por tracto de tejido conectivo con leve infiltrado inflamatorio mononuclear (Fig. 3).

Su diagnóstico es...



Figs. 1-2: múltiples pápulas amarillentas rodeadas de halo eritematoso de 1 a 4 mm aproximadamente.

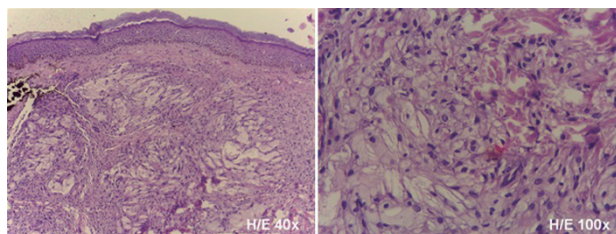


Fig. 3: dermis acúmulos de histiocitos espumosos, dispuesto en lóbulos separados por tracto de tejido conectivo con leve infiltrado inflamatorio mononuclear.

Servicio de Dermatología Hospital San Roque. Bajada Pucará 1900 (5000), Córdoba, Argentina
 Conflictos de interés: no declarados
 Correo electrónico: agusfumis@hotmail.com

Recibido: 15-2-2016.

Aceptado para publicación: 11-4-2016.

► DIAGNÓSTICO

Xantomas eruptivos

► COMENTARIO

Los **xantomas eruptivos** son lesiones cutáneas poco frecuentes, que se presentan en la edad adulta¹ como resultado del depósito de lípidos en los macrófagos intracelulares y de la dermis. Están asociados a enfermedades subyacentes con alteración del metabolismo lipídico y la consecuente acumulación anormal de las lipoproteínas en plasma². El 30% de la población argentina padece niveles altos de colesterol en sangre. Aun así, sólo un bajo porcentaje de pacientes desarrolla xantomas cutáneos³.

La mayor parte de los casos de xantomas eruptivos son consecuencia de un déficit de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL). La falta de función de esta enzima

ocurre en situaciones de deficiencia primaria o de manera secundaria a una actividad insulínica disminuida o una sobreproducción hepática de quilomicrones.

Este tipo de xantomas se encuentran en hipertriglicéridemia primarias, causadas por alteraciones genéticas o secundarias a otras enfermedades, como diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico o fármacos como estrógenos y abuso de alcohol.

En la clasificación de Frederickson la hipertriglicéridemia se observa en hiperlipoproteinemias tipo I (aumento de quilomicrones), tipo IV (aumento de lipoproteínas de muy baja densidad-VLDL) y tipo V (aumento de quilomicrones y de VLDL). Es bien conocido que la dislipidemia a menudo se desarrolla en pacientes con diabetes mellitus mal controlada, como en el caso presentado. La dislipidemia tipo IV es la forma más común observada en la diabetes tipo II, seguida de dislipidemia tipo IIb, tipo V y tipo IIa^{3,4} (Tabla I).

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE FREDERICKSON⁵.

Tipo	Patogénesis	Laboratorio	Clínica	
			Piel (tipo de xantoma)	Sistémico
Tipo I (deficiencia familiar LPL, hiperquilomicronemia familiar)	(a) Deficiencia de LPL (b) Producción de LPL anormal (c) Deficiencia de Apo C-II	Clearance reducido de quilomicrones. Elevados QM Reducidos niveles de LDL y HDL Hipertriglicéridemia	Eruptivos	No incrementa riesgo coronario
Tipo II (hipercolesterolemia familiar o defecto familiar de Apo B-100)	(a) LDL receptor defectuoso (b) Reducida afinidad del receptor LDL (c) Degradación acelerada del receptor LDL debido a mutaciones PCSK9	Reducido clearance de LDL. Aumento de LDL. Hipercolesterolemia	Tendinosos, tuberoeruptivos, tuberosos, planos (xantelasma, aéreas intertriginosas, interdigital)	Aterosclerosis de arterias periféricas y coronarias
Tipo III (disbetalipoproteíemia familiar, deficiencia de Apo E)	Alteración del clearance hepático remanente debido a la anormalidad de Apo E; pacientes sólo expresan la isoforma Apo E2 que interactúa pobremente con el receptor de Apo E	Elevados niveles de quilomicron remanente y IDL. Hipercolesterolemia. Hipertriglicéridemia.	Tuberoeruptivo, tuberoso, plano (pliegue palmar) tendinosa	Aterosclerosis de arterias periféricas y coronarias
Tipo IV (hipertriglicéridemia endógena familiar)	Elevada producción de VLDL asociado con intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia	VLDL incrementada Hipertriglicéridemia	Eruptivos	Frecuentemente asociados con diabetes mellitus tipo II, obesidad, alcoholismo
Tipo V	Quilomicrones elevados y VLDL por causas desconocidas	LDL y HDL disminuidos Hipertriglicéridemia	Eruptivos	Diabetes mellitus

La hipertrigliceridemia asociada a diabetes tiene un doble mecanismo. Por un lado existe una disminución en el aclaramiento de quilomicrones que lleva secundariamente a un aumento de VLDL, y por lo tanto, a una hipertrigliceridemia. Por otro lado, la LPL precisa de unos niveles mínimos de insulina funcionante en sangre periférica, por lo que la falta de acción o resistencia a la misma conducen a una deficiencia adquirida de la LPL⁵.

Clínicamente se caracterizan por la aparición súbita de múltiples pápulas color amarillentas rodeadas de halo eritematoso, de pequeñas dimensiones (1-4mm), con predilección en zonas extensoras de extremidades, nalgas y cara posterior de muslos, como también en región lumbar⁶. Pueden ser asintomáticas o pruriginosas¹. La erupción aparece aproximadamente tres semanas luego del incremento de los triglicéridos en plasma con valores que superan los 2.000 mg/dl^{4,7}.

Pueden presentarse otras manifestaciones clínicas como dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, infiltración de lípidos en retina (lipemia retinalis) y complicaciones graves como pancreatitis aguda, patología vascular periférica, enfermedad de las arterias coronarias y accidente cerebro vascular¹.

Histológicamente se caracterizan por presentar macrófagos cargados de lípidos, de aspecto espumoso e infiltrado polimorfonuclear y mononuclear en dermis.

El **diagnóstico diferencial** de los xantomas eruptivos se debe hacer con histiocitomas eruptivos generalizados, granuloma anular diseminado, xantoma diseminado y xantogranuloma juvenil^{2,3,7}. Los histiocitomas eruptivos generalizados pertenecen a las histiocitosis de células no-Langerhans, son normolipémicas e histológicamente presentan infiltrado histiocitario con citoplasma eosinófilo, escasos linfocitos y las células espumosas son raras. Con el granuloma anular generalizado la principal diferencia es el examen histopatológico, en el que puede verse necrobiosis del colágeno e histiocitos y linfocitos en empalizada en la dermis. El xantoma diseminado y el xantogranuloma juvenil se presentan en niños y adolescentes.

El **tratamiento** adecuado exige un riguroso control de la enfermedad de base y la hiperlipidemia subyacente.

Para ello es preciso realizar un enfoque multidisciplinario, como una dieta restrictiva con reducción de peso, ejercicio físico regular y fármacos hipolipemiantes^{3,5}. Las estatinas son la terapia de primera elección, que se puede combinar con otros fármacos para aumentar su eficacia, como ezetimiba, ácido nicotínico y resinas. En pacientes con hipertrigliceridemia severa se utilizan los fibratos y niacina para reducir el riesgo de pancreatitis aguda⁶.

La terapéutica instaurada en nuestra paciente se basó en insulino terapia para tratamiento de la diabetes y fenofibrato micronizado 200mg/día asociado a atorvastatina 10mg/día para control de dislipemia, con buena evolución de las lesiones.

Los xantomas involucionan en varias semanas posterior a corregir el estado dislipémico, dejando algunas veces máculas hipercrómicas y, menos frecuentemente, cicatrices⁸.

► BIBLIOGRAFÍA

1. Guardati, M.V.; Díaz, M.G.; Carbó Amoroso, E.; Reyes, M.A.; Weidmann, J.; Parry, F.; Iribas, J.L.: Xantomas eruptivos a propósito de dos casos familiares. **Rev Argent Dermatol** 2008; 89: 74-79.
2. Alves, R.; Faria, A.; Esteves, T.; Marote, J.; Viana, I.; Vale, E.: Xantomas eruptivos como primera manifestación de enfermedad sistémica. **Piel** 2009; 24: 243-246.
3. Sacchi, A.; Olivares, L.; Leiro, V.: Xantomatosis y dislipoproteinemias. **Dermatol Argent** 2013; 19: 174-182.
4. Park, J.R.; Jung, T.S.; Jung, J.H.; Lee, G.W.; Kim, M.A.; Park, K.J.; Kim, D.R.; Chang, S.H.; Chung, S.I.; Hahm, J.R.: A case of hypothyroidism ad type 2 diabetes associated with type v hyperlipoproteinemia and eruptive xanthomas. **J Korean Med Sci** 2005; 20: 502-505.
5. Villalón, G.; Martín, J.M.; Monteagudo, C.; Alonso, V.; Montesinos, E.; Jordá, E.: Xantomas eruptivos en el debut de diabetes mellitus. **Actas Dermosifiliogr** 2008; 99: 426-427.
6. Zak, A.; Zeman, M.; Slaby, A.; Vecka, M.: Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub** 2014; 158: 181-188.
7. Pai, V.V.; Shukla, P.; Bhoje, M.: Combined planar and eruptive xanthoma in a patient with type IIa hyperlipoproteemia. **Indian J Dermatol Venereol Leprol** 2014; 80: 467-470.
8. López Cepeda, L.; Ramos Garibay, J.A.; Petrocelli Calderón, D.; Manríquez Reyes, A.: Xantomas eruptivos como manifestación inicial de diabetes mellitus e hipertrigliceridemia severa. **Rev Cent Dermatol Pascua** 2010; 19: 15-18.