

Xantomatosis y dislipoproteinemias

Xanthomatoses and lipoprotein disorders

Andrea Sacchi,¹ Liliana Olivares² y Viviana Leiro³

RESUMEN

Los xantomas cutáneos son una expresión de depósitos de lípidos en la piel; pueden ser normolipémicos o dislipémicos, producidos por un defecto genético primario o por alguna alteración metabólica. Las manifestaciones cutáneas de las xantomatosis se presentan con diversas características y son la expresión morfológica del tipo de lipoidosis que se desarrolla. Es de fundamental importancia su reconocimiento para poder efectuar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno. El control temprano de la dislipemia previene y modifica la historia natural de los eventos coronarios (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(3): 174-182).

Palabras clave:

xantomas, dislipemias.

ABSTRACT

Xanthoma is described as fatty skin growth. It results when certain fats accumulate under the skin in patients with or without lipid disorder, as result of inherited metabolic disorders or genetic defect. According to the lipid disorder the skin lesions can be different. It is very important its examination to determine the underlying condition responsible for the appearance of xanthomas and carry over an adequate treatment. Dyslipidemia early treatment can modify the perspective of coronary events (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(3): 174-182).

Keywords:

xanthomas, dyslipidemia.

Fecha de recepción: 01/09/2013 | **Fecha de aprobación:** 20/09/2013

Introducción

Las lipoproteínas (LP) son pequeñas partículas esféricas que transportan lípidos en la circulación. Los principales lípidos transportados son colesterol, triglicéridos (TG) y fosfolípidos (FL). Las dislipoproteinemias (DLP) son alteraciones de las LP séricas independientemente del estado del nivel sérico de lípidos.

Las LP pueden infiltrar la piel, el tejido celular subcutáneo (TCS) y los tendones, y la acumulación de lípidos puede provocar xantomas. Los distintos tipos de LP inducen diferentes variedades de xantomas, y el patrón de la xantomatosis orienta hacia el tipo de DLP presente.¹⁻²

¹ Médica concurrente

² Jefa del Servicio

³ Médica dermatóloga de planta

Servicio de Dermatología, Hospital de Infecciosas "Dr. Francisco Javier Muñoz", Uspallata 2272, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Andrea Sacchi. andresacchi21@hotmail.com

Epidemiología

La hiperlipemia es una patología común dentro de la población general.³ De acuerdo con las estadísticas de la Sociedad Argentina de Cardiología, el 30% de la población nacional padece de niveles altos de colesterol en sangre.⁴ Aún así, sólo un bajo porcentaje de gente desarrolla xantomas cutáneos. No siempre se puede predecir quiénes desarrollarán xantomas, ya que el mecanismo por el cual éstos se forman no está del todo claro.³

Etiopatogenia

La mayoría de los lípidos sanguíneos es transportada en complejas estructuras denominadas LP. La estructura básica de las mismas permite transportar colesterol y TG a los tejidos periféricos según las necesidades metabólicas (tabla 1).

Las cinco fracciones que integran las LP plasmáticas pueden separarse mediante electroforesis según sus densidades y transportan en mayor o menor medida diferentes lípidos. Poseen en su cubierta externa apoproteínas específicas. (tabla 2).^{1,5-6}

Hay dos grandes vías en la síntesis de LP. La vía exógena, que comienza con la ingestión de grasas en la dieta, y la vía endógena, que se inicia en el hígado (figura 1).

La mayor parte de los lípidos presentes en la dieta está representada por triglicéridos (TG). En el intestino, los TG sufren una serie de cambios que conducen a su incorporación a la LP llamada quilomicron (QM). Éstas contienen gran cantidad de TG y su principal apoproteína es la Apo B-48. Los QM son secretados en la linfa intestinal y pasan al lecho capilar de la circulación periférica, en donde entran en contacto con la lipoproteinlipasa (LPL). Esta enzima se localiza en las superficies endoteliales de los capilares e hidroliza los TG de los QM para formar ácidos grasos.² Respecto de la vía endógena, las 4 LP restantes son sintetizadas en el hígado. Una de ellas, con abundante contenido de TG, es una LP de muy baja densidad denominada

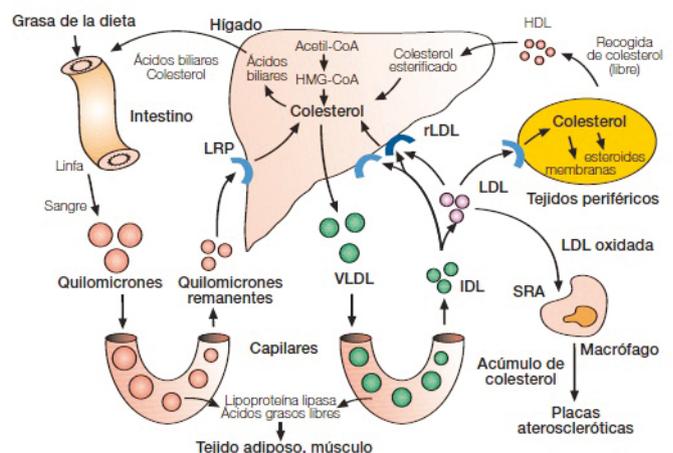
TABLA 1. Estructura de las lipoproteínas

Cubierta externa	Fosfolípidos Colesterol libre Apoproteínas ("receptores" que interactúan con diferentes órganos)
Cubierta interna	Triglicéridos Ésteres de colesterol

TABLA 2. Fracciones de lipoproteínas plasmáticas

LIPOPROTEÍNA	LÍPIDO PREDOMINANTE	APOPROTEÍNA
QM (quilomicrones)	1) TG 2) Colesterol 3) FL	1) B-48 2) CII-CIII 3) Apo E
VLDL (pre-beta o de muy baja densidad)	1) TG 2) Colesterol	1) Apo B-100 2) Apo C 3) Apo E
IDL (LP intermedia)	TG	1) Apo B-100 2) Apo E
LDL (LP beta o de baja densidad)	Colesterol	Apo B-100
HDL (LP de alta densidad)	1) Colesterol 2) FL	1) Apo AI 2) Apo AII

Figura 1: Vías exógena y endógena. Metabolismo de las lipoproteínas



Abreviaturas

- LP: lipoproteínas
- TG: triglicéridos
- FL: fosfolípidos
- DLP: dislipoproteinemias
- QM: quilomicrones
- VLDL: lipoproteínas pre-beta o de muy baja densidad
- IDL: lipoproteínas intermedias
- LDL: lipoproteínas beta o de baja densidad
- HDL: lipoproteínas de alta densidad
- Apo: apolipoproteínas
- LPL: enzima lipoproteinlipasa

Abreviaturas

- LRP: receptor del quilomicron remanente
- rLDL: receptor de LDL
- SRA: receptor de macrófagos

TABLA 3. Clasificación de Frederickson³

CLASIFICACIÓN DE HIPERLIPOPROTEINEMIAS				
Tipo	Patogénesis	Laboratorio	Clínica	
			Piel (tipos 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 Hipertrigliceridemia	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 de LDL debido a mutación PCSK9	Reducido clearance de LDL. Aumento LDL. Hipercolesterolemia	Tendinosos, tuberoeruptivos, tuberosos, planos (xantelasma, áreas intertriginosas, interdigital)	Aterosclerosis de arterias periféricas y coronarias
Tipo III (disbetalipoproteinemia familiar, deficiencia de Apo E)	Alteración del clearance hepático remanente debido a la anomalía de Apo E; pacientes sólo expresan la isoforma Apo E2 que interactúa pobremente con el receptor de Apo E	Elevados niveles de quilomicrón remanente y IDL. Hipercolesterolemia. Hipertrigliceridemia	Tuberoeruptivo, tuberoso, plano (pliegue palmar) tendinosa	Aterosclerosis de arterias periféricas y coronarias
Tipo IV (hipertrigliceridemia endógena familiar)	Elevada producción de VLDL asociado con intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia	VLDL incrementada Hipertrigliceridemia	Eruptivos	Frecuentemente asociado con diabetes mellitus tipo II, obesidad, alcoholismo
Tipo V	Quilomicrones elevados y VLDL por causas desconocidas	LDL y HDL disminuídos Hipertrigliceridemia	Eruptivos	Diabetes mellitus

VLDL. De manera similar a la vía exógena esta lipoproteína VLDL interactúa con la LPL, que hidroliza la mayor parte de los triglicéridos y los ésteres de colesterol. La VLDL remanente es conocida como lipoproteína de densidad intermedia (IDL).²⁻³

La mayor parte de los ésteres de colesterol (en sujetos en ayunas) es transportada por otra LP (LDL) a los tejidos periféricos, donde se convierten en colesterol libre para ser utilizados para las distintas funciones esenciales del organismo.

La lipoproteína de alta densidad (HDL) posee propiedades singulares y cumple una función de limpieza. Durante el transporte de lípidos por las LP ricas en TG (QM y VLDL), se liberan numerosas moléculas “remanentes” en la circulación que son captadas por esta LP (HDL) y eliminadas o recicladas para formar nuevas lipoproteínas.²⁻³

Clínica

Las dislipemias ocurren por diversos factores. Mutaciones genéticas pueden afectar enzimas importantes, receptores o ligandos, que darán como consecuencia la sobreproducción de LP o la disminución de su eliminación. Cada posible defecto desarrollará una alteración de los distintos perfiles lipídicos.

En 1965, Lees Frederickson³ publicó una clasificación de varios desórdenes del metabolismo lipídico basado en la migración electroforética de LP presentes en el plasma. Este sistema de clasificación de hiperlipoproteinemias es usado hoy en día aunque con modificaciones (tabla 3).³ En los párrafos siguientes se discutirán los rasgos clínicos de los distintos tipos de xantomas, al igual que los desórdenes en los cuales ellos se encuentran.

Xantomas eruptivos

Aparecen súbitamente como pápulas eritemato-amarillentas que miden de 1 a 4 mm de diámetro. Usualmente se distribuyen en las superficies extensoras de las extremidades, espalda, hombros, glúteos y manos (foto 1). Tempranamente en su desarrollo las lesiones pueden tener un halo inflamatorio y ser acompañadas de prurito.^{1-3,7-8}

Los xantomas eruptivos se encuentran en hipertrigliceridemias primarias o secundarias. Los niveles de TG en pacientes con estas lesiones a menudo exceden los 2.000 mg/dl. En la clasificación de Frederickson la hipertrigliceridemia se observa en hiperlipoproteinemias tipo I (aumento de QM), tipo IV (aumento de VLDL) y tipo V (aumento de QM y VLDL). Una razón para que se eleven los niveles de TG en sangre es la deficiencia de actividad de LPL.

Factores ambientales y otras enfermedades exacerbaban los defectos genéticos del metabolismo de los TG, empeorando la hipertrigliceridemia con formación de xantomas eruptivos. Estos factores incluyen obesidad, DBT, abuso de alcohol, consumo de estrógenos orales y terapia con retinoides orales como acitretín, isotretinoína y bexarotene. Estos últimos pueden elevar los niveles de TG a través del aumento de la secreción de VLDL hepática.³

El diagnóstico diferencial de los xantomas eruptivos se debe hacer con la histiocitosis, el granuloma anular diseminado, los lepromas y el xantogranuloma juvenil.

Xantomas tendinosos

Son nódulos de consistencia firme que afectan las fascias, los ligamentos, los tendones extensores de las manos, las rodillas, los codos y el tendón de Aquiles. Se encuentran cubiertos por piel normal.¹⁻³ La ecografía es un método sencillo y puede ayudar en el diagnóstico de lesiones en el tendón de Aquiles, en la cual se observan nódulos hipocóicos o aumento en el diámetro anteroposterior del tendón.⁹⁻¹¹

La presencia de xantomas tendinosos siempre demuestra un desorden en el metabolismo de los lípidos. Son frecuentemente observados en la hipercolesterolemia familiar (HF), donde los individuos con frecuencia padecen enfermedad cardiovascular (EC) u otras formas de enfermedad aterosclerótica en edades tempranas, y en las disbetalipoproteinemias.

Raramente los xantomas tendinosos se pueden desarrollar en ausencia de desorden de lipoproteínas. Dos ejemplos son la xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) y la sitosterolemia.

La XCT es una rara enfermedad autosómica recesiva cuya alteración genética consiste en un defecto de la conversión hepática del colesterol en ácidos biliares secundario a mutaciones de la esteroil 27-hidroxilasa (CYP27). Uno de los productos intermediarios de este defecto metabólico es el aumento de la síntesis del esteroil colestanoil. La acumulación sérica de este esteroil anormal es el defecto responsable de la formación de xantomas en el cerebro y los tendones.¹² La cerebroxantomatosis se acompaña de diversas manifestaciones como cataratas, osteopenia, convulsiones, retraso mental, ataxia cerebelosa y neuropatía periférica.¹³ Los pacientes con XCT también tienen mayor riesgo de EC.

La sitosterolemia es un trastorno autosómico recesivo donde se acumulan esteroides vegetales en el suero. El principal esteroil vegetal en el suero de estos pacientes es el β -sitosterol.^{2,14} La sitosterolemia se acompaña de xantomas tendinosos y tuberosos, episodios de hemólisis y EC temprana.¹⁴



Foto 1. Xantomas eruptivos en axilas.



Foto 2. Xantomas tuberosos en codos.



Foto 3. Xantomas tuberosos en glúteos.

TABLA 4. Xantomas planos		
Tipo de xantoma	Dislipemia relacionada	Localización
Intertriginosos	HF homocigótica	Espacios interdigitales, axilas, fosas antecubitales
Estriado palmar	Disbetalipoproteinemia III	Lesiones siguen los pliegues de flexión de las manos y/o pies
Xantelasma	1) 50% pacientes normolipémicos. 2) Mutación gen Apo A-1 con déficit de HDL (lesiones en edades tempranas)	Lesiones simétricas en párpados, ángulo interno del ojo (foto 4)
Planos por colestasis	Dislipemia secundaria a colestasis hepática por CBP o atresia de vías biliares	Placas amarillentas infiltradas en manos y pies

Abreviatura

CBP: cirrosis biliar primaria

En este tipo de xantomas se debe hacer diagnóstico diferencial con los tofos gotosos, el granuloma anular subcutáneo y los nódulos reumatoideos.

Xantomas tuberosos

Se manifiestan como nódulos o formaciones semiesféricas, de consistencia firme y superficie lisa, de color amarillo-

anaranjado, indoloros, de tamaño variable y de límites precisos. Pueden ser aislados o múltiples y se localizan en las superficies extensoras de los codos, las rodillas, los nudillos y los glúteos.¹⁻² Su evolución es crónica y son rebeldes al tratamiento. Estas lesiones se pueden observar en la disbetalipoproteinemia (DBLP) tipo III y en la hipercolesterolemia familiar (fotos 2 y 3).

La DBLP puede estar asociada a hipercolesterolemias secundarias como la colestasis²⁻³ y la cirrosis biliar primaria.¹⁵⁻¹⁶ Las lesiones cutáneas más características de esta enfermedad son los xantomas tuberosos (presentes en el 80% de los pacientes) y el xantoma palmar estriado. En pacientes jóvenes, la DBLP familiar tipo III frecuentemente está asociada con enfermedad coronaria letal si no es tratada oportunamente.¹⁷ Este riesgo está incrementado a partir de la cuarta y quinta décadas de la vida. El hipotiroidismo o la DBT son factores precipitantes.¹⁸ Se debe realizar diagnóstico diferencial con el eritema elevatum diutinum¹⁹ y la reticulohistiocitosis multicéntrica.

Xantomas planos

Se pueden observar como máculas, pápulas, parches o placas de color amarillo-anaranjado. Pueden ser circunscritas o difusas, de localización variable. Existen varios tipos de acuerdo con su localización (tabla 4).

Los xantomas planos pueden aparecer en pacientes normolipémicos, lo que debe alertarnos la presencia de gammapatía monoclonal. Los xantomas planos difusos (XPD) han sido reportados en el mieloma múltiple,^{2,20-21} la gammapatía monoclonal,²¹⁻²³ la crioglobulinemia², la leucemia,^{2,21} el linfoma^{2,21} y la granulomatosis eosinofílica.² Se cree que en la gammapatía asociada a xantomas, la inmunoglobulina monoclonal (MIg) se une al LDL circulante formando una paraproteína cuyo complejo es más susceptible de ser fagocitado por los macrófagos.²⁰⁻²³ La captación celular de estos complejos por macrófagos producen los xantomas planos, que pueden observarse como máculas o placas amarillo-anaranjadas en cuello, tronco superior y párpados. Los pacientes con hallazgos negativos en el laboratorio deben ser monitoreados periódicamente, ya que en el futuro pueden desarrollar estas disproteinemias.

Xantomas verruciformes

Son placas asintomáticas, planas o verrugosas, en ocasiones solitarias, que miden aproximadamente de 1 a 2 cm de diámetro. Pueden aparecer en la boca, en la región anogenital (más frecuente en escroto) o en sitios periorificiales. No están asociados a hiperlipemias y las lesiones persisten por años. Condiciones predisponentes para la aparición de estas lesiones son el linfedema,²⁴ la epidermolisis ampollar,²⁵ la inflamación crónica²⁶ y el síndrome CHILD.³

Diagnóstico

1) Anamnesis y examen físico: interrogar sobre antecedentes personales y familiares, tipo de lesión y tiempo de evolución.

2) Estudios de laboratorio

- Se debe solicitar colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en sangre con 12 horas de ayuno.
- Glucemia, insulinemia, proteinuria, hepatograma y TSH nos orientarán en las dislipemias secundarias.
- En el caso de que los triglicéridos (TG) estén elevados y exista dolor abdominal se debe solicitar amilasemia para descartar pancreatitis, que es una complicación en las hipertrigliceridemias severas.²
- En caso de sospechar dislipoproteinemia primaria, el lipidograma electroforético nos será de gran ayuda para encasillar la patología dentro de la clasificación de Fredrickson, así como también el dosaje de Apo B y Apo A-1, que a su vez son marcadoras de riesgo ateroesclerótico.^{4,27}
- En caso de sospechar sitosterolemia se puede pedir dosaje de esteroides vegetales plasmáticos y estudios por cromatografía. En el caso de xantomatosis cerebrotendinosa se solicita dosaje de colestanol y estudios genéticos para observar la mutación.²¹⁻²³

3) Estudios complementarios

- Ecografía de tendones aquilianos para detectar xantomas, especialmente ante la observación de pérdida de la concavidad por encima del talón en hipercolesterolemias severas. Además, se puede solicitar TAC y/o RMN.^{9,11}
- Ecografía abdominal para detectar hepatoesplenomegalia en hiperquilomicronemias, pancreatitis, esteatosis y cirrosis hepática.
- RMN de cerebro si se sospecha xantomatosis cerebrotendinosa.

4) El cardiólogo deberá evaluar la presencia de isquemia miocárdica y de ateromatosis subclínica con prueba ergométrica, ecografía de la aorta abdominal y en casos severos, con cineangiografía.⁴

Interpretación de los resultados

Para clasificar las dislipemias, el primer paso es descartar causas adquiridas o secundarias. Se debe interrogar acerca de antecedentes personales y familiares y sobre síntomas y signos de DBT, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, enfermedad renal, enfermedad hepática obstructiva, enfermedad de Cushing y gammopatías. También el uso de ciertas drogas como corticoides, estrógenos, betabloqueantes, diuréticos, inhibidores de proteasas,²⁸ isotretinoína e inmunosupresores. Evaluar síndrome metabólico. Una vez descartadas las dislipemias secundarias, las de origen primario se enfocan según el fenotipo lipídico (tabla 3). Para ello ayudará el lipidograma electroforético y otros estudios complementarios según la dislipemia que se sospeche.^{1-4,27}



Foto 4. Xantelasmas en ángulo interno de ambos ojos.

Anatomía patológica

Las células espumosas son macrófagos que contienen lípidos y son características de los xantomas. Se encuentran en la dermis y su citoplasma es espumoso o granular de color rosado, y contiene colesterol (libre y esterificado), fosfolípidos y triglicéridos. También pueden observarse células multinucleadas de Touton.¹

Pronóstico y tratamiento

El enfoque frente a un paciente con xantomatosis debe ser multidisciplinario e incluir a médicos clínicos, dermatólogos, cardiólogos y nutricionistas. El pronóstico se correlaciona con el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (EC). Las dislipemias de peor pronóstico son la HF homocigótica y la sitosterolemia primaria, ya que se manifiestan en la primera década de la vida con ateromatosis.

Se deberá insistir en los cambios del estilo de vida y un plan nutricional donde las grasas constituyan sólo el 30% del valor calórico total. Regular la actividad física y suspender el consumo del tabaco.

Los fármacos empleados para el tratamiento de las dislipemias se resumen en la tabla 5.⁴

Tratamientos específicos

- Xantomas tendinosos: el tratamiento de elección en el

TABLA 5. Fármacos usados en las dislipemias

FÁRMACO	ACCIÓN	EFFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES
ESTATINAS	Inhibe a la HMG CoA reductasa y estimula la síntesis de receptores hepáticos de LDL. Reducen el colesterol LDL.	TGI, cefaleas, hepatotoxicidad, miositis.	Antifúngicos imidazólicos, digoxina, fibratos, macrólidos, ciclosporina.
FIBRATOS	Aumentan la actividad de la LPL. Disminuyen niveles de TG y VLDL.	TGI, hepatotoxicidad, miotoxicidad, alopecia, impotencia, anemia.	Anticoagulantes orales. Sulfonilureas.
RESINAS DE INTERCAMBIO ANIÓNICO (COLESTIRAMINA)	En el intestino se unen a las sales biliares sustrayéndolas de la circulación enterohepática. Disminuyen el colesterol.	TGI, esteatorrea.	Dificulta la absorción de otros fármacos.
EZETIMIBE	Disminuye la absorción intestinal de colesterol.	Cefalea, mialgias, TGI, artralgias. Aumento de CPK.	Colestiramina, ciclosporina, fenofibrato, gemfibrozil.

Abreviatura

TGI: trastornos gastrointestinales

xantoma del tendón de Aquiles es la resección quirúrgica.¹¹ El método usado es la escisión y reconstrucción del defecto con injertos.

- Xantomas tuberosos: con los distintos fármacos ya explicados se pueden disminuir de tamaño; el tratamiento definitivo es la remoción quirúrgica de los mismos.
- Xantelasmas: se han descrito varios tratamientos para el uso de estos xantomas. Un método fácil y económico es usar TCA 90%.²⁹ La desventaja sería que se deben realizar varias sesiones y que el efecto adverso más frecuente es la hipopigmentación residual, por lo que debe utilizarse en personas con fototipo claro. Otros métodos descritos son la escisión quirúrgica y la radiofrecuencia.³⁰
- Xantoma verruciforme: el tratamiento es exclusivamente quirúrgico.²⁴⁻²⁵
- Cerebroxantomatosis: se utiliza el ácido desoxicólico vía oral.³¹

Conclusiones

El dermatólogo tiene un papel decisivo en el diagnóstico de las hiperlipidemias. En la mayoría de las ocasiones es el primero en observar esas lesiones que se interpretan como marcadores cutáneos. Identificarlas adecuadamente como xantomas y relacionarlas con las dislipemias permite hacer un diagnóstico precoz de ellas y comenzar un tratamiento temprano y oportuno.

Bibliografía

1. Ramírez Y., Hernández C., López M., Martínez R. Xantomatosis. http://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol5_1_11/fdc05111.htm [consulta, 2 de diciembre de 2012].
2. Goldsmith L. Xantomatosis y dislipoproteinemias, en Fitzpatrick T.B., Freedberg I.M., Eisen A.Z. *et ál. Dermatología en Medicina General*, Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2003, 1653-1663.
3. Trent Massengale W., Nesbitt L. Xantomas, en Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P. *Dermatología*, Ed. Elsevier España, Madrid, 2004, 1447-1454.
4. Cossio P. Consenso del Consejo de Aterosclerosis y Trombosis, *Rev. Arg. Cardiol.*, 2006, 74: 1-13.
5. Domínguez M.A. Xantomatosis e hiperlipoproteinemia primaria, *Rev. Cent. Dermatol. Pascua*, 2002, 11: 30-34.
6. Gutiérrez F.D., Jurado S.F. Dislipoproteinemias, *Rev. Cent. Dermatol. Pascua*, 1996, 5: 147-153.
7. Loeckerman, Braun M. Eruptive xanthomas in association with metabolic syndrome, *Clinic. and Experim. Dermatol.*, 2009, 35: 565-566.
8. Renner R., Teuwen I., Harth W., Treudler R. Eruptive Xanthome in hypertriglyceridemia, *Hautarzt*, 2008, 59: 995-999.
9. Herrera R., Santiago F., De la Victoria A. Computed Tomography and ultrasound of Achilles tendon in Cerebrotendinous Xanthomatosis, *Rev. Europ. Radiol.*, 2000, 10: 1204.
10. Bureau N., Roederer G. Sonography of Achilles tendon Xanthomes in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia, *Am. Jour of Roent.*, 1998, 171: 745-749.
11. Souli T., Kiortsis D., Argyropoulon M. Pathogenesis, detection and treatment of achilles tendon xanthomas, *Eur. Jour. Clinic. Invest.*, 2005, 35: 236-244.
12. Sunghwan S., Hee Kyung K., Hyung-Doo P., Chang-Seok K. *et ál.* Three siblings with Cerebrotendinous Xanthomatosis: A novel mutation in the CYP27A1 gene, *Rev. Eur. J. Met. Genet.*, 2012, 55: 71-74.
13. Pedroso J.L., Pinto W.B., Souza P.V., Santos L.T. *et ál.* Early-onset epilepsy as the main neurological manifestation of cerebrotendinous xanthomatosis, *Rev. Epilepsy & Behavior*, 2012, 24: 380-381.
14. Salen G., Starc T., Sisk C.M., Patel S.B. Intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe added to cholestyramine for sitosterolemia and xanthomatosis, *Gastroenterology*, 2006, 130: 1853-1857.

15. Jung-Cheng H., Ta-Chen S., Ming-Fong C., Chiau-Suong L. et al. Xanthoma striatum palmare in a patient with primary biliary cirrhosis and hypercholesterolemia. *J. Gastro. Hepatol.*, 2005, 20: 1799-1800.
16. Macías Rodríguez R., Torre Delgadillo A. Xanthelemas and xanthoma striatum palmare in primary biliary cirrhosis, *Ann. Hepatol.*, 2006, 5: 49-51.
17. Sato-Matsumura K., Matsumura T., Yokoshiki H., Chiba H. et al. Xanthoma striatum palmare as an early sign of familial type III hyperlipoproteinemia with an apoprotein E genotype epsilon 2, *Clin. Exp. Dermatol.*, 2003, 28: 321-322.
18. Maheux P. Dermatology spot diagnosis, *Post. Grad. Med. J.*, 2005, 81: 497-498.
19. Singh R., Simalti A. Tuberous xanthoma, *Indian Pediatrics*, 2009, 46: 727.
20. Yueh-Tsung W., Ting-Jui CH., Wen-Hung CH. Cutaneous normolipemic plane xanthoma with supraglottic involvement in a patient with Hand-Schuller - Christian disease, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2009, 10: 189-192.
21. Maecoval J., Moreno A., Borda X., Gallardo F. Difuse plane xanthoma: clinicopathologic study of 8 cases, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39: 439-442.
22. Perney P., Bessis D., Roques V., Joamaze Z. et al. Le mystere de la marque jauve, *Rev. Med. Interne*, 2002, 23: 665-666.
23. Szalat R., Arnulf B., Karlim L., Rybojad M. et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy, *Blood Journal Hematology*, 2001, 118: 3777-3784.
24. Lu S., Rohweeder A., Murphy M., Carlson J. Verruciform xanthoma: localized lymphedema is an essential pathogenic factor, *J. Cutan. Pathol.*, 2012, 39: 391-394.
25. Orpin S., Scott I., Colloby P. A rare case of recessive dystrophic epidermolysis bullosa and verruciform xanthoma, *Clin. and Exp. Dermatol.*, 2009, 34: 49-51.
26. Cumberland L., Dana A., Brooke R., Fitzpatrick J. Verruciform xanthoma in the setting of cutaneous trauma and chronic inflammation, *J. Cut. Pathol.*, 2010, 37: 895-900.
27. De Graaf J., Couture P., Sniderman A. A diagnostic algorithm for the atherogenic apolipoprotein B dyslipoproteinemias, *Nature Clin. Pract. Endocrin.*, 2008, 4: 608-618.
28. Brown CH., Ilesher J., Peterson CH. Tuberous and Tendinous Xanthomata secondary to Ritonavir-associated hyperlipidemia, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 52: 86-89.
29. Cannon P., Ajit R., Leatherbarrow B. Efficacy of Trichloroacetic acid in the management of xanthelasma palpebrarum, *Clinic. and Exper. Dermatol.*, 2010, 35: 845-848.
30. Dincer D., Koc E., Erbil H., Kose O. Effectiveness of Low voltage Radiofrequency in the treatment of xanthelasma palpebrarum, *Dermatol. Surg.*, 2010, 36: 1973-1978.
31. Chudly A. Extreme Xanthomatosis in patients with both familial hypercholesterolemia and cerebrotendinous xanthomatosis, *Clin. Genet.*, 2012, 81: 24-28.



PERLAS DERMATOLÓGICAS

Vitamina D y dermatitis atópica

Mutgi K., Koo J. Update on the role of Systemic Vitamin D in Atopic Dermatitis, *Pediatric. Dermatol.*, 2013, 30, 303-307.

La vitamina D, además de su clásica función en la homeostasis del calcio, influye en la inmunomodulación y la diferenciación celular, alterando el balance local de calcio e interactuando con los receptores nucleares que regulan la transcripción de sus genes. Existiría una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y la prevalencia y severidad de la dermatitis atópica. La terapéutica con vitamina D oral y la fototerapia mejoran la dermatitis atópica. El mecanismo sería por el aumento de la expresión de filagrina e involucrina que mantienen la homeostasis de la barrera epidérmica.

» 1

Tratamiento de la neuralgia posherpética

Gan E.Y., Tian E.A.L., Tey H.L. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2013, 14: 77-85.

La neuralgia posherpética (NPH) es la persistencia del dolor después de un mes de desaparecida la erupción. Para su tratamiento se utilizan los agentes tópicos: lidocaína del 2 al 10%; capsaicina al 0,05%, cuatro veces al día. Medicamentos sistémicos, en orden decreciente de efectividad:

Anticonvulsivos: gabapentina 300 mg/día, con un aumento de 300 mg/día hasta 1.800-3.600 mg/d. Pregabalin 150 mg/d en dosis divididas hasta 600 mg/d.

Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina 10 mg, nocturno, con un aumento de hasta 100 mg. Nortriptilina 10-25 mg/d, con un aumento de 25 mg/d semanalmente. Dosis de mantenimiento: 30-75 mg/d. Desipramina 10-25 mg/d, con un aumento cada 3 días de hasta 150 mg/d.

Opioides analgésicos: tramadol, morfina, oxycodone, metadone.

» 2

Demodex y rosácea

Casas C. et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and the relationship to skin innate immune activation, *Exp. Dermatol.*, 2012, 21: 906-910.

El *Demodex folliculorum* está aumentado en todos los tipos de rosácea, con una densidad 5,7 veces mayor que en controles normales. Los genes asociados con hiperactividad vascular e inflamación están modificados, con expresión de mediadores proinflamatorios como el TNF alfa, interleuquina 1 beta, interleuquina 8, COX-2 y factor de crecimiento vascular. La presencia de un infiltrado de neutrófilos y linfocitos CD45RO en las lesiones se explica por la acción de estos mediadores.

» 3

Alberto Woscoff

Cuestionario de autoevaluación

1. Los xantoma cutáneos pueden ser:

- a. Normolipémicos
- b. Dislipémicos
- c. A y B son correctas
- d. Ninguna es correcta

2. Los principales lípidos transportados por las lipoproteínas son:

- a. Colesterol
- b. Escualeno
- c. Triglicéridos
- d. A y C son correctas

3.Cuál de las siguientes es una causa secundaria de hiperlipoproteinemia:

- a. Anemia
- b. Alopecia areata
- c. Inducida por fármacos
- d. Todas son correctas

4. Los xantomas eruptivos se encuentran en:

- a. Hiperlipoproteinemias tipo I, II y III
- b. Hiperlipoproteinemias tipo I, II y V
- c. Hiperlipoproteinemias tipo I, IV y V
- d. Ninguna es correcta

5. Los fármacos que aumentan el riesgo de hipertrigliceridemia son:

- a. Isotretinoína
- b. Sulfato ferroso
- c. Bexarotene
- d. A y C son correctas

6. Los xantomas tendinosos se observan en:

- a. Hipertrigliceridemias
- b. Hipercolesterolemia familiar
- c. Disbetalipoproteinemia
- d. Ninguna es correcta
- e. B y C son correctas

7. Los xantomas tuberosos se localizan frecuentemente en:

- a. Codos
- b. Rodillas
- c. Glúteos
- d. Todas son correctas

8. Respecto de los xantomas planos:

- a. Los xantomas intertriginosos son patognomónicos de la disbetalipoproteinemia tipo III
- b. El xantoma estriado palmar cursa con períodos de dolor agudo
- c. Los xantelasma siempre se asocian a dislipemias
- d. Ninguna es correcta

9. Marque la respuesta correcta:

- a. El tratamiento de los xantomas tuberosos es exclusivamente con estatinas
- b. El ezetimibe es el fármaco de elección utilizado en el xantoma verruciforme
- c. En la hiperlipoproteinemia tipo I el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria es elevado
- d. En la hipercolesterolemia familiar se pueden observar xantomas tendinosos, tuberosos y planos

10. Marque la respuesta incorrecta:

- a. El riesgo de pancreatitis aguda aumenta cuando el nivel sérico de TG es mayor a 2.000 mg/dl
- b. En la hipercolesterolemia familiar existe una deficiencia genética de receptores para HDL
- c. El diagnóstico diferencial de los xantomas eruptivos se debe hacer con histiocitosis, granuloma anular diseminado y lepromas
- d. La cerebroxantomatosis es una rara enfermedad autosómica recesiva

Respuestas correctas vol. XIX - N° 2 2013

1. d | 2. b | 3. a | 4. d | 5. a | 6. c | 7. b | 8. c | 9. a | 10. d