

Xantomatosis. Contribución a su estudio mediante métodos clínicos, bioquímicos, cromatográficos y ultraestructurales.

Juan Ferrando Barberá

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA - FACULTAD DE MEDICINA

CATEDRA Y ESCUELA PROFESIONAL DE DERMATOLOGIA
Y VENEREOLOGIA

(Director: J. PIÑOL AGUADE)

X A N T O M A T O S I S

CONTRIBUCION A SU ESTUDIO MEDIANTE METODOS CLINIU
COS, BIOQUIMICOS, CROMATOGRAFICOS, HISTOLOGICOS
Y ULTRAESTRUCTURALES

Tesis presentada por JUAN FERRANDO
BARBERA, para optar al grado de DocU
tor en Medicina.

Septiembre de 1977

ESTUDIOS CROMATOGRÁFICOS DE LÍPIDOS EN PIEL NORMAL.

Resultados obtenidos de las 36 muestras de piel normal de individuos sanos de diferente sexo y edad, y procedentes de distintas localizaciones.

Para abreviar, en virtud del espacio, la gran cantidad de cromatogramas (tres desarrollos para cada pieza), densitogramas (uno para cada desarrollo) y tablas; exponemos a continuación los resultados de las medias aritméticas (MA) y desviaciones standard (DS), globales y en los diferentes grupos (sexos, edades y localizaciones) y subgrupos (varones y hembras; A, B, C y D para las edades; y a, b, c y d para las localizaciones) según se expresan respectivamente en las tablas V, VI y VII. A continuación en la tabla VIII vienen indicados, para igual fracción lipídica, los subgrupos que han presentado diferencias estadísticamente significativas y el grado de significación de las mismas.

Del estudio detallado de las referidas tablas nos llaman la atención los siguientes hechos:

- El extracto lipídico de cada pieza (Ex L) representa el 11% del peso del tejido desecado. Dichos valores no varían según el sexo, pero sí según la edad del individuo y la localización de donde procede la pieza, de forma que aumenta hasta casi el doble cuando menor es la edad y cuando procede de cara o extremidad superior. En todos los subgrupos la DS es semejante, lo que le da más valor a los hechos comentados.

- El Escualeno (Esc) representa un 0% (en doce casos) o un 9% (en los 24 restantes) de los lípidos neutros de las piezas estudiadas, con una DS media de 6, valores que no se modifican en los diferentes grupos y subgrupos. Ocho de las doce muestras en que no se halló Escualeno procedían de muslo.

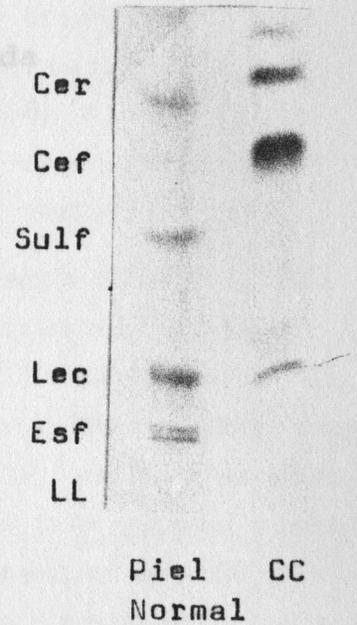
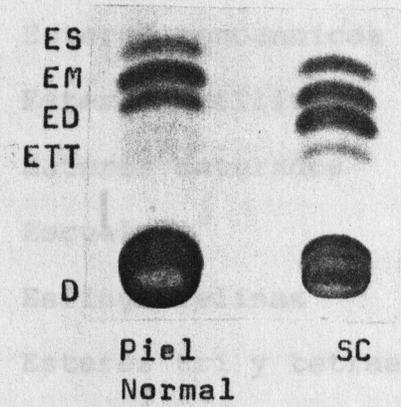
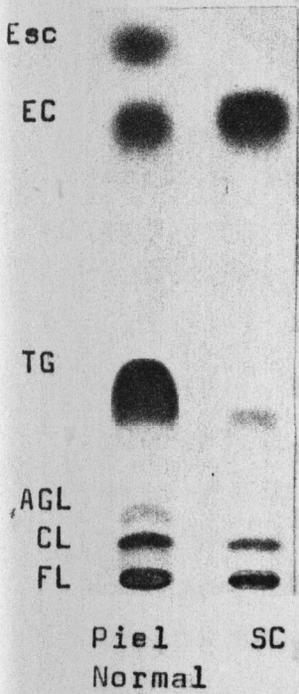
- En el desarrollo de fosfoesfingolípidos las DS fueron bastante elevadas, excepto en la suma de fracciones LL y SF, con lo que las MA obtenidas pierden valor estadístico. Además el subgrupo A, en este desarrollo y en el anterior, no debe valorarse por incluir un solo caso. A pesar de ello apenas se hallan diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos, con lo que las MA globales obtenidas pueden considerarse como suficientemente representativas, especialmente en los Cerebrósidos (Cer) y las Esfingomielinas (Esf).

**UN EJEMPLO DE CROMATOGRAFIA DE LIPIDOS DE PIEL NORMAL.
LOS TRES TIPOS DE DESARROLLO Y LA DENSITOMETRIA DE LIPIDOS NEUTROS.**

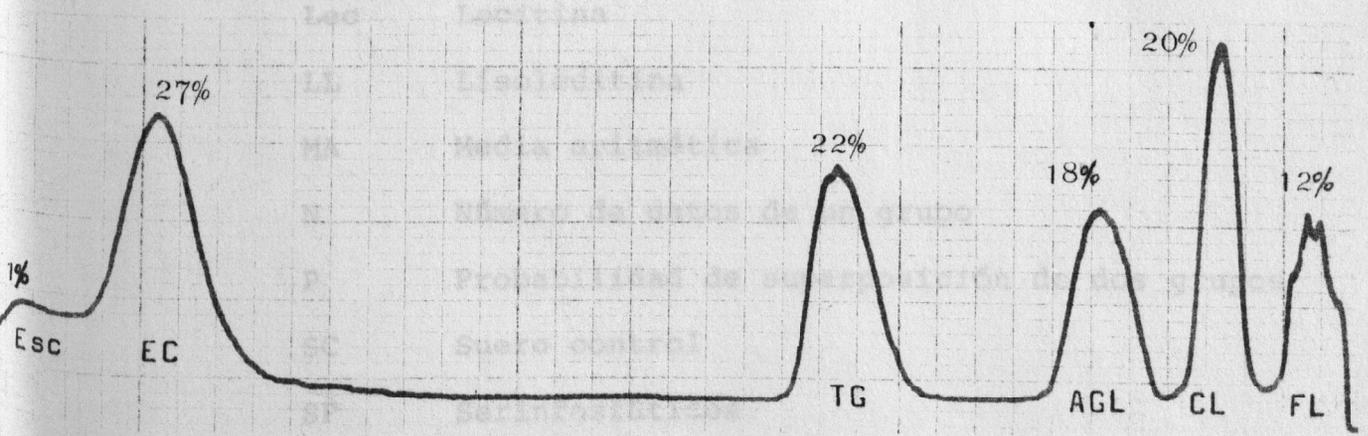
LIPIDOS NEUTROS:

ESTERES DE COLESTEROL:

FOSFOESFINGOLIPIDOS:



DENSITOMETRIA DE LIPIDOS NEUTROS:



INDICE DE ABREVIATURAS PARA CROMATOGRAFIA

AGL	Acidos grasos libres
CC	Cerebro control
Cef	Cefalina
Cer	Cerebrósidos
CL	Colesterol libre
D	Depósito
DS	Desviación standard
DSP	Desviación standard ponderada
EC	Esteres de colesterol
ED	Esteres dienoicos
EM	Esteres monoenoicos
EMe	Esteres metílicos
ES	Esteres saturados
Esc	Escualeno
Esf	Esfingomielinas
ETT	Esteres tri y tetraenoicos
Ex L	Extracto lipídico
FNI	Fracción no identificada
FL	Fosfolípidos
GANG	Gangliósidos
Lec	Lecitina
LL	Lisolecitina
MA	Media aritmética
N	Número de datos de un grupo
P	Probabilidad de superposición de dos grupos
SC	Suero control
SF	Serínfosfátidos
Sulf	Sulfátidos
t	t de Student
TG	Triglicéridos

- Referente a la variable: sexo (subgrupos varones y hembras) no se registran, en ningún caso, diferencias estadísticamente significativas.

- No podemos decir lo mismo de las variables: edad y localización. En el primer caso las diferencias se establecen fundamentalmente en el desarrollo de ésteres de colesterol y en el segundo caso igualmente en este tipo de desarrollo y en la proporción lipídica del tejido desecado (Ex L) que varía prácticamente para cada localización.

- En el resto de lípidos neutros: EC, AGL, CL, y FL, excepto los TG, se mantienen MA y DS bastante constantes, sin variaciones notables según sexo, edad, y localización. En el caso de los TG las MA fueron muy variables según dichos factores, con DS muy elevadas y diferentes, lo que imposibilita dar una cifra representativa de los TG en la piel normal.

- Referente a los ésteres de colesterol (ES, EM, ED y ETT) en siete casos no se hallaron (0%), correspondiendo a piezas sin relación de sexo, edad o localización procedente. En tres y catorce muestras más, tampoco se hallaron ED ni ETT, respectivamente. La fracción esterios saturados (ES) es la que ofrece mayor constancia en su MA y su DS, en todos los grupos y subgrupos EM y ED tienen el inconveniente de presentar una DS más elevada, y la particularidad de que su suma se mantiene constante en todos los casos (aproximadamente el 75%) de forma que cuando disminuye mucho una de las dos fracciones de su correspondiente MA global (ejemplos subgrupos: B y a) aumenta proporcionalmente la otra. Los valores de ETT son igualmente constantes y valorables, pero recordemos que en veintiuna muestra fueron 0%.

TABLA V

RESULTADOS GLOBALES Y SEGUN EL SEXO

	<u>Resultado global</u>		<u>Varones</u>		<u>Hembras</u>	
	<u>MA</u>	<u>DS</u>	<u>MA</u>	<u>DS</u>	<u>MA</u>	<u>DS</u>
Ex L	10'9%	(7'2)	9'9%	(6'5)	11'2%	(7'7)
Esc*	9'4%	(6'4)	9'5%	(6'3)	9'2%	(7'3)
EC	15'8%	(8'1)	16'5%	(8'7)	14'5%	(7'4)
TG	27'4%	(18'8)	25'0%	(18'0)	30'3%	(18'1)
AGL	11'6%	(7'2)	12'0%	(8'2)	11'2%	(6'9)
CL	18'4%	(6'4)	19'5%	(5'9)	17'2%	(7'0)
FL	14'8%	(5'3)	16'8%	(4'7)	13'8%	(6'1)
ES**	19'1%	(8'1)	19'0%	(7'5)	19'3%	(7'1)
EM**	52'2%	(13'2)	49'3%	(14'3)	55'6%	(11'4)
ED***	24'1%	(13'7)	26'8%	(17'0)	22'6%	(11'0)
ETT***	3'0%	(4'0)	3'5%	(5'1)	2'2%	(2'9)
Cer	12'4%	(11'9)	11'9%	(10'5)	13'0%	(14'2)
Cef	16'9%	(13'9)	12'0%	(12'8)	20'8%	(14'2)
Sulf	11'7%	(11'7)	15'6%	(11'7)	8'1%	(10'4)
Lec	34'4%	(13'4)	37'6%	(12'1)	31'4%	(12'2)
Esf	18'6%	(12'4)	18'2%	(11'5)	19'5%	(13'7)
LL + SF	1'7	(2'1)	2'2%	(2'3)	1'0%	(1'7)

* En doce casos fue 0%, y no se han incluido en la MA.

** En siete casos fue 0%, y no se han incluido en la MA.

*** En diez y veintiun casos, respectivamente, fue 0% y no se han incluido en la MA.

TABLA VI

RESULTADOS SEGUN LA EDAD

	<u>de 0 a 8 años</u>		<u>de 22 a 27 años</u>		<u>de 35 a 60 años</u>		<u>de 63 a 79 años</u>	
	<u>MA</u>	<u>DS</u>	<u>MA</u>	<u>DS</u>	<u>MA</u>	<u>DS</u>	<u>MA</u>	<u>DS</u>
Ex L	18'9%	(7'5)	13'9%	(9'5)	10'0%	(7'3)	8'9%	(5'7)
Esc*	6'5%	(6'3)	9'6%	(6'1)	9'8%	(7'3)	9'0%	(7'0)
EC	12'0%	(8'1)	15'0%	(12'3)	17'1%	(8'1)	14'7%	(7'1)
TG	41'0%	(18'2)	26'2%	(28'4)	27'4%	(17'0)	24'2%	(15'8)
AGL	6'6%	(6'1)	13'0%	(10'2)	12'1%	(7'7)	10'4%	(7'3)
CL	17'0%	(5'9)	19'0%	(10'2)	17'3%	(5'9)	21'5%	(6'3)
FL	18'3%	(2'8)	17'2%	(6'3)	13'2%	(6'2)	16'7%	(3'0)
ES **	25'0%	(0'0)	12'5%	(0'7)	16'7%	(4'6)	24'8%	(8'9)
EM **	62'0%	(0'0)	33'0%	(5'6)	51'5%	(13'4)	57'7%	(10'7)
ED'***	13'0%	(0'0)	48'0%	(15'5)	28'1%	(11'1)	15'3%	(12'3)
ETT***	0'0%	(0'0)	4'3%	(7'5)	2'6%	(4'0)	1'3%	(2'8)
Cer	0'0%	(0'0)	19'0%	(25'4)	10'6%	(11'8)	16'3%	(10'5)
Cef	18'5%	(0'0)	15'0%	(12'7)	18'0%	(14'7)	12'8%	(13'2)
Sulf	0'0%	(0'0)	14'0%	(12'7)	12'0%	(12'0)	13'0%	(12'0)
Lec	38'5%	(0'0)	35'5%	(14'8)	32'2%	(15'7)	23'6%	(11'6)
Esf	12'0%	(0'0)	13'0%	(5'6)	17'8%	(12'4)	29'5%	(15'7)
LL +SF	3'0%	(0'0)	3'0%	(4'2)	1'5%	(2'0)	1'7%	(2'6)
	<u>Sub-</u> <u>grupo A</u>		<u>Sub-</u> <u>grupo B</u>		<u>Sub-</u> <u>grupo C</u>		<u>Sub-</u> <u>grupo D</u>	

TABLA VII

RESULTADOS SEGUN LA LOCALIZACION

	<u>Cara</u>		<u>Tronco</u>		<u>Extremidad Superior</u>		<u>Extremidad Inferior</u>	
	<u>MA</u>	<u>DS</u>	<u>MA</u>	<u>DS</u>	<u>MA</u>	<u>DS</u>	<u>MA</u>	<u>DS</u>
Ex L	19'3%	(1'3)	10'7%	(6'3)	20'5%	(7'0)	7'3%	(5'2)
Esc *	12'0%	(8'7)	10'2%	(7'2)	6'5%	(6'3)	8'6%	(5'6)
EC	14'6%	(4'0)	14'0%	(9'0)	12'3%	(7'6)	17'0%	(8'8)
TG	22'6%	(17'0)	40'5%	(16'9)	37'2%	(11'9)	19'3%	(14'9)
AGL	7'3%	(2'0)	9'8%	(6'6)	7'5%	(3'4)	15'1%	(7'6)
CL	13'5%	(0'7)	15'1%	(5'7)	16'5%	(5'4)	20'6%	(6'5)
FL	11'5%	(0'7)	13'3%	(5'6)	14'2%	(5'9)	16'2%	(5'2)
ES **	26'6%	(7'6)	22'8%	(10'9)	17'3%	(7'0)	19'0%	(6'9)
EM **	70'0%	(13'2)	45'2%	(11'3)	57'0%	(21'9)	49'8%	(9'9)
ED ***	3'3%	(5'7)	26'3%	(13'0)	21'3%	(14'4)	29'3%	(11'7)
ETI***	0'0%	(0'0)	6'3%	(4'5)	3'6%	(6'3)	1'0%	(2'0)
Cer	16'3%	(13'3)	16'5%	(18'5)	2'0%	(2'8)	11'9%	(10'0)
Cef	18'0%	(15'6)	16'0%	(13'4)	16'3%	(22'5)	15'9%	(13'2)
Sulf	15'0	(14'1)	9'3%	(8'5)	0'3%	(0'5)	14'7%	(12'4)
Lec	45'0	(9'8)	31'6%	(16'5)	41'0%	(1'4)	28'2%	(10'8)
Esf	18'6	(7'5)	17'5%	(13'7)	10'6%	(5'5)	22'1%	(13'7)
LL + SF	1'6%	(1'5)	0'3%	(0'8)	1'7%	(1'7)	1'7%	(2'3)
	<u>Sub- grupo a</u>		<u>Sub- grupo b</u>		<u>Sub- grupo c</u>		<u>Sub- grupo d</u>	

TABLA VIII

DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE LOS DIFERENTES SUBGRUPOS.

	<u>grupos</u>	<u>t</u>	<u>p</u>	
<u>EDADES</u>				
Ex L	A-D	2'26	0'05	(95'0%)
ES	C-D	2'93	0'009	(99'1%)
EM	B-D	3'49	0'002	(99'8%)
	B-C	2'23	0'03	(97'0%)
ED	B-C	2'54	0'02	(98'0%)
	B-D	3'39	0'005	(99'5%)
	C-D	2'58	0'02	(98'0%)
Esf	C-D	2'02	0'05	(95'0%)
<u>LOCALIZACIONES</u>				
Ex L	a-b	2'18	0'05	(95'0%)
	a-d	3'77	0'002	(99'8%)
	b-c	2'44	0'03	(97'0%)
	c-d	4'04	0'001	(99'9%)
TG	b-d	3'44	0'01	(99'0%)
	c-d	2'13	0'05	(95'0%)
CL	b-d	2'62	0'02	(98'0%)
EM	a-b	2'70	0'03	(97'0%)
	a-d	2'89	0'01	(99'0%)
ED	a-b	2'63	0'03	(97'0%)
	a-d	3'56	0'01	(99'0%)
ETT	b-d	3'75	0'01	(99'0%)
Lec	a-d	2'38	0'04	(96'0%)

(Valores superiores al 95% se valoran como estadísticamente significativos (+). Valores entre 98 y 99%, como muy significativos (++) . Y superiores al 99%, altamente significativos (+++)).

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LA CROMATOGRAFIA
DE LIPIDOS DE LOS XANTOMAS.

En las tablas siguientes se exponen de forma comparativa y correlativa los resultados obtenidos de la cromatografía y densitometría de las muestras de xantoma estudiadas.

TABLA X

XANTOMATOSIS HIPERLIPOPROTEINEMICAS

<u>Hiperlipopro-</u> <u>teinemia tipo:</u>	IV	IV	V	V	V	V
Caso n°	4	5	7	8	9	10
Ex L: (%)	36'7	12'1	9'6	2'8	33	53
Esc (%)	6	0	0	4	5	0
EC "	48	44	58	38	55	37
EMe "	7	13	1	0	8	6
TG "	0	0	10	43	0	6
AGL "	7	15	6	1	3	2
CL "	19	17	13	7	14	26
FL "	12	11	12	7	14	23
ES (%)	20	15	28	-	-	26
EM "	49	48	64	-	-	66
ED "	17	19	8	-	-	0
ETT "	11	10	0	-	-	8
EP "	3	8	0	-	-	0
Cer (%)	4	6	-	-	-	-
FNI "	15	-	-	-	-	-
Cef "	27	0	-	-	-	-
Sulf "	0	0	-	-	-	-
Lec "	19	52	-	-	-	-
Esf "	35	19	-	-	-	-
LL "	0	13	-	-	-	-

TABLA XI

XANTOMATOSIS NORMOLIPOPROTEINEMICAS

Caso n°:	Xantelasma palpebral.			Xanthoma Disseminatum.			Xantogranuloma juvenil.					Xantoma plano.				
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22	23	26	27	28	
Ex L: (%)	27'3	-	-	14'1	12'7	18'6	5'1	-	38'8	-	3'3	5'1	-	13'5	18	-
Esc (%)	0	0	1	0	4	13	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EC "	57	40	50	40	35	43	31	32	35	45	46	37	67	58	31	31
EMe "	3	1	0	2	0	3	0	0	6	5	0	14	0	13	0	0
TG "	15	16	8	18	23	15	22	31	24	4	11	2	15	11	27	27
AGL "	2	13	7	11	6	0	5	7	8	9	17	9	5	5	10	10
FNI "	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2
CL "	10	14	17	14	17	15	16	16	14	12	16	19	7	6	17	17
FL "	13	14	17	15	15	11	14	14	13	24	10	18	6	6	13	13
ES (%)	31	20	19	25	20	27	20	21	44	-	-	18	12	60	-	-
EM "	53	35	34	43	44	30	28	37	41	-	-	55	59	40	-	-
ED "	16	21	25	25	16	26	40	20	12	-	-	11	6	0	-	-
ETT "	0	17	18	5	11	14	10	13	3	-	-	11	23	0	-	-
EP "	0	7	2	2	9	3	0	9	0	-	-	5	0	0	-	-
Cer (%)	58	-	4	-	7	-	6	-	-	-	-	56	0	14	0	0
Cef "	5	-	20	-	13	-	17	-	-	-	-	30	42	7	0	0
Sulf "	5	-	8	-	0	-	5	-	-	-	-	0	0	0	16	16
Lec "	16	-	26	-	34	-	33	-	-	-	-	14	42	14	47	47
Esf "	16	-	29	-	26	-	37	-	-	-	-	0	16	64	35	35
LL "	0	-	12	-	20	-	0	-	-	-	-	0	0	0	0	0

CAPITULO V°

COMENTARIO

Analizados todos y cada uno de los resultados obtenidos es conveniente considerar de nuevo los conceptos vigentes sobre las Xantomatosis y confrontarlos con nuestros resultados. Así, hemos observado que en este trabajo se han comprobado y reafirmado algunas de las ideas o conceptos ya conocidos y se aportan otros nuevos.

ASPECTOS CLINICOS

XANTOMATOSIS HIPERLIPOPROTEINEMICAS.

Aparte de los aspectos patológicos viscerales bien conocidos y estudiados ampliamente (alta incidencia familiar y personal de accidentes vasculares coronarios y cerebrales, aterosclerosis precoz,...) y que también nosotros hemos podido comprobar; y además de la asociación de estas alteraciones del metabolismo lipídico a enfermedades tan frecuentes como la diabetes mellitus, pancreatitis, mixedema, obesidad etc... nos ha interesado especialmente a nosotros y constituye motivo de esta tesis, las manifestaciones cutáneas específicas de estas enfermedades. El xantoma, en cualquiera de sus formas clínicas, es la lesión dermatológica por excelencia que nos debe sugerir la existencia de una hiperlipoproteinemias.

Se conocen varios tipos clínicos de xantomas (planos, tuberosos, eruptivos, tuberoeruptivos y tendinosos). Uno o varios de ellos se hallan en cada tipo de hiperlipoproteinemias. Para las Xantomatosis normolipémicas el asunto es mucho más complejo, ya que clínicamente pueden ajustarse a estos patrones descritos o bien adoptar aspectos clínicos atípicos (lesiones tumorales, placas infiltradas, coloraciones distintas de la habitualmente amarilla, etc), que sin embargo suelen ser característicos para cada grupo nosológico.

Ninguna forma clínica determinada de xantoma es patognomónica de un tipo concreto de hiperlipoproteinemias. Sin embargo existen tipos determinados de xantoma que con mucha probabilidad permiten afirmar que nos hallamos ante una o unas deter-

minadas formas de hiperlipoproteïnemia. En este sentido la máxima especificidad la ofrecen los xantomas tendinosos que se hallan solo en un tipo de hiperlipoproteïnemia, en el tipo IIa, la hipercolesterolemia esencial o adquirida. De todos modos hemos de recordar que se han encontrado también xantomas tendinosos en algunas Xantomatosis normolipémicas raras, familiares con interesamiento visceral debidas a errores congénitos del metabolismo lipídico, como son la Xantomatosis cerebrotendinosa de BOGAERT, SCHERER y EPSTEIN (1937) y la Beta-sitosterolemia (BHATTACHARYYA y CONNOR 1974). Ello nos permite afirmar que: "todo paciente con una hiperlipoproteïnemia y que se acompañe de xantomas tendinosos se tratará de un tipo IIa de Fredrickson". Esta afirmación se confirma en nuestro estudio, nuestros dos pacientes con xantomas tendinosos (casos n° 1 y 3) presentaban una hiperlipoproteïnemia tipo IIa, familiar y secundaria, respectivamente; también con el trabajo de BAES y cols. (1968) de mayor casuística (11 de 13 pacientes con hiperlipoproteïnemia tipo II presentaban xantomas tendinosos); así como con el de GENNES, TURPIN y TRUFFERT (1973) en donde el 100% de pacientes con hiperlipoproteïnemia tipo IIa, presentaba xantomas tendinosos.

Los xantelasmas suelen hallarse también muy frecuentemente en casos de hipercolesterolemia familiar o adquirida, como lo hemos observado en nuestros casos n° 2 y 3 respectivamente. Debe sospecharse esta posibilidad sobretodo ante un individuo joven con xantelasma, ya que usualmente el xantelasma palpebral (normolipémico en el 97% de los casos) aparecen en individuos de edad adulta. Pueden observarse también xantelasmas en otros casos de hiperlipoproteïnemia, aunque con menos frecuencia.

Las estrías palmares xantomatosas constituyen otra forma característica de xantoma que se presenta en unos determinados tipos de hiperlipoproteïnemia. Se han descrito exclusivamente en pacientes afectos de hiperlipoproteïnemia tipo IIb, III y Cirrosis biliar primaria (FREDRICKSON, LEVY y LEES, 1967), como vemos en una hiperlipoproteïnemia mixta y en casos en que se halla presente una lipoproteïnemia anómala. Sobre estas estrías xantomatosas palmares pueden aparecer en su superficie xantomas tuberoros constituyendo los xantomas de pliegues palmares e interdigitales, que tienen una misma significación

(BAES y cols. 1968). Xantomas planos de otras localizaciones pueden también hallarse en estos mismos tipos de hiperlipoproteinemia.

Los xantomas tuberosos pueden hallarse en cualquier tipo de hiperlipoproteinemia excepto el tipo I. Son los más inespecíficos, así lo hemos comprobado en nuestro estudio concordando con la casuística de BAES y cols. (1968). Pueden ser de pequeño y de gran tamaño, con aparición preferente en las zonas de roce (región glútea) o zonas de extensión de extremidades (codos y rodillas). Nuestro paciente n°5 presentó una forma atípica que no hemos encontrado descrita en la literatura y caracterizada por el aspecto pedunculado de los mismos semejando fibromas molluscum. Se trataba de un paciente muy obeso y posiblemente dicho factor sería desencadenante de la peculiar presentación de estos xantomas.

Otra forma especial de xantoma tuberoso la hemos observado en nuestro paciente n° 7, que presentaba en región glútea xantomas perifoliculares, o sea xantomas tuberosos centrados por un pelo. Recientemente PIROZZI y GROSS (1971) han hecho referencia a esta peculiar forma de xantoma en casos de hiperlipoproteinemia tipo IV, y PARRA y PIZZI (1972) han aportado también nuevos casos, sin embargo esta característica había sido señalada ya anteriormente por BODIN (1904) y POLANO y cols. (1969).

Los xantomas eruptivos son característicos de las hiperlipoproteinemias que cursan con quilomicronemia (tipo I y V) o con gran cantidad de triglicéridos circulantes (los dos tipos anteriores y el tipo IV). No se encuentran nunca en la hipercolesterolemia (tipo IIa). Nosotros los hemos hallado en casos tipo V. Se localizan en regiones de pliegues y son máculas eritematosas de pequeño tamaño, amarillentas a la vitropresión, y que aparecen y desaparecen según el nivel de triglicéridos en sangre circulante.

Los xantomas tuberoeruptivos constituyen una variedad intermedia entre los tuberosos y los eruptivos, son pequeñas pápulas blanquecinas o del color de la piel normal que se localizan fundamentalmente en tronco, y los hallamos en casos de hiperlipoproteinemia tipo V.

Otro hecho interesante a señalar es la involución anetodermiforme que experimentan algunos xantomas tuberosos, eruptivos y tuberoeruptivos, dando lugar a una verdadera anetodermia secundaria. Ello lo hemos observado en un caso tipo IV y en otro tipo V, y a nuestro entender en la literatura no se refiere esta posibilidad de involución anetodermiforme de los xantomas. Ello puede ser un dato a favor de la hipótesis de que en los xantomas pueden producirse alteraciones de los fibroblastos y del colágeno sobre el cual asientan, al menos cuando se hallan en fases avanzadas de su evolución.

También nos interesa destacar la importante y rápida mejoría obtenida con la dieta hipocalórica combinada con una dosis mínima diaria de una asociación de clofibrato y ácido nicotínico (1 gramo al día de ambos fraccionados en cuatro tomas). Dicha mejoría queda bien patente al desinfiltrarse y desaparecer gran número de elementos, así como con el restablecimiento a la total o casi normalidad del cuadro bioquímico acompañante. También se observaron algunas recidivas al abandonar el tratamiento. Esta pauta permite incluso suprimir al cabo de un tiempo el tratamiento medicamentoso. Hemos tratado de esta forma un caso tipo IV (caso n°4) y cuatro casos tipo V (casos n° 7, 8, 9 y 10) con éxito.

XANTOMATOSIS NORMOLIPEMICAS.

Consideraremos por separado el Xanthoma disseminatum, el Xantogranuloma juvenil y el Xantoma plano generalizado.

XANTHOMA DISSEMINATUM.

Las manifestaciones dermatológicas del Xanthoma disseminatum pueden ser muy variadas, desde simples eritemas a verdaderas lesiones tumorales. Como hemos podido comprobar en nuestros casos, son característicos unos pequeños xantomas tuberoeruptivos o tuberosos de coloración rojiza o parduzca y con preferencia por zonas de grandes pliegues cutáneos (axilas, pliegue submamario,...) que pueden incluso llegar a producir grandes placas por confluencia, recordemos que en nuestro paciente n° 17 llegaron a simular una verdadera eritrodermia. Estas lesiones las han presentado nuestros tres pacientes. El caso n° 16 ofrece prácticamente todo el resto de lesiones cutáneas que podemos encontrar: placas xantelasmoideas palpebrales y peripalpebrales

(xantelasma que sobrepasan en gran medida el límite palpebral, a modo de anteojos) otros xantomas planos en la cara, masas xantomatosas amarronadas en pliegues (mentón, región interglútea) ofreciendo un aspecto como almohadillado de la zona en cuestión, lesiones subcutáneas infiltradas y tumorales (caras laterales del tronco) de induración pétreas y eritemas regionales (cara). Nuestro paciente n°17 también inició su afección con eritemas regionales. Quizá en una primera fase exista solo vasodilatación cutánea con presencia de elementos inflamatorios y más tarde tendría lugar el infiltrado con células histiocitarias y lipidización secundaria, dando lugar a las lesiones cutáneas características.

Referente a la evolución de estas lesiones hemos de señalar que en nuestro caso n° 15 permanecieron estacionarias, en el caso n° 16 aumentaron en número y tamaño y en el caso n° 17 sufrieron una involución espontánea a los pocos meses de iniciado el cuadro, hecho ya citado en alguna de las publicaciones precedentes (VANDEKERCKHOVE 1966).

Tiene notable interés en estos casos el grado de afectación visceral que presentan, del cual depende el pronóstico de la enfermedad, sobretodo si tenemos en cuenta la rareza de la misma (en España no hay otros casos publicados). Clásicamente se citan como característicos una Diabetes insípida (en el 60% de los casos) que no hemos podido comprobar en el momento evolutivo en que fueron estudiados nuestros enfermos, y lesiones osteolíticas (caso n° 15), bases en que asienta su inclusión actual dentro del capítulo de las Histiocitosis X. También es característico que se afecten las mucosas como vemos en nuestro caso n°16 y raramente el ojo (que incluso pueda llevar a la ceguera como en nuestro caso n° 17). Otras lesiones de compromiso se registran en mucosa respiratoria (caso n° 16) que si comprometen a la laringe pueden ocasionar una muerte por asfixia por oclusión aguda de la glotis, como ya ha ocurrido en algún caso (FINNEY y cols. 1932).

XANTOGRANULOMA JUVENIL.

Desde el punto de vista clínico, según se deduce de los ocho casos que hemos podido estudiar, el Xantogranuloma juvenil afecta a niños de ambos sexos con edades comprendidas en-

tre los nueve meses la mayoría, o entre el 2° y 3° año.

Se manifiesta por xantomas tuberosos y placas infiltradas xantomatosas en el 25% de los pacientes. Una forma rara de presentarse el Xantogranuloma juvenil, escasamente citada en la literatura (QUINONES y cols. 1973, y COLOMB, LATARCHE y VITTORI 1971), es como tumor único, que sin embargo hemos podido comprobar en dos de nuestros pacientes (casos n° 19 y 25). Todas estas lesiones suelen ser de color amarillo o amarillo-calabaza (color gamuza) o bien del mismo color que la piel normal. Su distribución es muy generalizada pero con preferencia por cabeza y tronco (75% de los casos). En dos pacientes, un niño y una niña, hemos hallado lesiones en genitales externos, en el primero en forma de xantomas tuberosos y en la segunda como placa infiltrada en los labios mayores.

Ninguno de nuestros casos presentaba afectación visceral.

En dos ocasiones (casos n° 18 y 24) se asociaba al Xantogranuloma juvenil una neurofibromatosis de Recklinghausen, hasta el punto de hallar lesiones típicas del primero sobre las manchas café con leche (caso n° 24). En ambos casos se descartó la posibilidad de una Xantoleucemia.

Otra asociación, aunque probablemente sea causal, es la que nos ofrece el caso n° 23, que presentaba además de numerosos elementos papulosos de Xantogranuloma juvenil, labio leporino con fisura palatina, y mancha mongólica. Referente a esta última existe una cita bibliográfica de asociación de Xantogranuloma juvenil con mancha mongólica (MARTEN y SARKANY 1960).

XANTOMA PLANO DISEMINADO.

En los tres casos que hemos estudiado observamos que se presentan exclusivamente xantomas planos de diversos tamaños, coloración amarilla o amarilla-calabaza (color gamuza) y que se inician constantemente en zonas de exposición solar (cara y escote). En ocasiones forman placas palpebrales xantelasmoideas que sobrepasan el borde palpebral.

El comienzo es lento e insidioso, siendo habitual que, pasen varios años antes de que las lesiones adquieran una extensión suficiente que obligue al paciente a consultar con el fa-

cultativo. Las lesiones se extienden en superficie y tienden a confluír hasta llegar a ocupar grandes superficies cutáneas como en nuestro caso n° 26.

En esta misma paciente hemos observado además:

- presencia de fenómeno isomorfo,
- infecciones de repetición,
- fotosensibilidad.

ASPECTOS BIOQUIMICOS.

XANTOMATOSIS HIPERLIPOPROTEINEMICAS.

La clasificación de nuestros pacientes con Xantomatosis hiperlipoproteínémica la hemos basado según el modelo de tipificación de las hiperlipoproteinemias que propugnan FREDRICKSON y cols. (1967), que ha adoptado la OMS (W.H.O. 1972), y está reconocida actualmente en todo el mundo.

Referente a la prueba de sobrecarga grasa y ayuno prolongado así como la del poder lipolítico del plasma heparinizado (PHLA), no constituyeron datos de carácter diagnóstico en el tipo de pacientes que hemos estudiado. Fue constante la disminución de los triglicéridos y en ocasiones de los lípidos totales y las prebeta-lipoproteínas, en ambas pruebas. La colesteroemia y las beta-lipoproteínas no se modificaron, excepto en el tipo V donde se hallan datos muy desiguales y difíciles de valorar.

En dos casos de Hiperlipoproteïnemia tipo V se halló un patrón tipo IIb (hiperbeta + hiperprebetalipoproteïnemia) a las 18 horas de ayuno tras la dieta de sobrecarga grasa. En otro paciente tipo V pudo ponerse de manifiesto la hiperquilomicronemia con dicha prueba y con el PHLA. GENNES, TURPIN y TRUFFERT (1971) han puesto también de manifiesto mediante la prueba de sobrecarga grasa y ayuno prolongado hiperlipoproteïnemias de tipo mixto que se presentaban bajo la apariencia de hipercolesterolemia esencial (tipo II) o hiperlipidemia mixta en remisión parcial. Según ello podrían utilizarse dichas pruebas en casos de duda o de dificultad de clasificación.

Un hecho que nos ha llamado poderosamente la atención es la posibilidad de cambio de patrón bioquímico en un mismo paciente. Esta eventualidad la hemos hallado con la prueba de sobrecarga grasa y ayuno prolongado, con el PHLA y con la evolu-

ción bioquímica tras el tratamiento. Las alteraciones registradas fueron:

- paso de tipo IV a tipo IIa o tipo V.
- paso de tipo V a tipo IIb o tipo IV.

Ninguno de los casos tipo IIa mostró alteraciones en este sentido.

En la literatura consultada hemos podido encontrar algunos casos que ratifican estos hechos. VERMEER y POLANO (1975) citan el paso de patrón tipo V a patrón tipo IV durante el tratamiento de su paciente coincidiendo con la mejoría clínica, ello se explica porque el aclaramiento de los quilomicrones debe preceder al de los triglicéridos endógenos. Probablemente el tipo IV y el tipo V sean expresiones fenotípicas de un mismo gen mutante, ya que FEUERMA, SHALIT y MANOR (1976) han descrito la presencia de cada uno de ellos en dos hermanos de una familia. Por otra parte BORRIE y SLACK (1974) han descrito en una serie de diez pacientes varones un síndrome clínico caracterizado por: obesidad, xantomas eruptivos, disminución del PHLA, diabetes (50%), hiperuricemia (50%) e hiperlipoproteínea tipo IV-V, indistintamente en cada paciente. Es evidente pues que el concepto de hiperlipoproteínea tipo V está sujeto a revisión (REBOLLAR MESA 1973), aunque estos cambios de patrón lipoproteico pueden ser debidos sencillamente al tipo de dieta.

XANTOMATOSIS NORMOLIPEMICAS.

En los casos de Xantelasma palpebral, Xanthoma disseminatum y Xantogranuloma juvenil el estudio de lípidos y lipoproteínas fue normal.

Tiene interés comentar, en todo caso, los hallazgos bioquímicos hallados en los pacientes afectos de Xantoma plano diseminado.

En los tres casos que hemos estudiado hallamos una hipergammaglobulinemia, en los dos primeros con gammapatía monoclonal y en el tercero gammapatía policlonal. En el primer caso se registró por inmunoelectroforesis un aumento de Ig G tipo lambda, que concuerda con la mayoría de los tipos de gammapatía monoclonal que se han descrito en esta entidad.

Se registraron así mismo alteraciones inespecíficas del colesterol y de lipoproteínas. En el caso n° 26 se halló en alguna ocasión un aumento de la alfa-lipoproteína, y en el caso n° 28 hipercolesterolemia constante con lipidograma normal. En la literatura se han encontrado también casos de alteraciones inespecíficas de los lípidos (ver capítulo II°) posiblemente debidas a una interacción del metabolismo de las lipoproteínas y el de la paraproteína que se halla en exceso (hiperlipoproteinemias autoinmunes de Beaumont).

ASPECTOS CROMATOGRAFICOS.

PIEL NORMAL.

Según el resultado de nuestro estudio hemos comprobado que:

- 1).- Los datos subrayados en la Tabla IX constituyen cifras representativas del porcentaje de dichos lípidos en la piel normal.
- 2).- El sexo es una variable que no modifica la composición lipídica de la piel.
- 3).- En el suero no se halla escualeno.
- 4).- Los ésteres de colesterol (ES, EM, ED, ETT) dependen enormemente de la edad de los individuos y de la localización de donde proceda la pieza.
- 5).- La suma de lo EM y de los ED es practicamente constante y constituye el 75% aproximadamente de los ésteres de colesterol de la piel normal.
- 6).- Los EM constituyen la fracción mayoritaria de los EC en la piel normal, mientras en el suero dicha fracción corresponde a los ED.
- 7).- Las diferentes fracciones lipídicas de los fosfoesfingolípidos suelen ser muy variables de un individuo a otro, mientras el porcentaje global de los mismos permanece constante (15%). Los Cerebrósidos, las Esfingomielinas y la

TABLA IX

CONCLUSIONES

		<u>MA</u>	<u>DS</u>	<u>Subgrupos con diferencias significativas.</u>
Ex L		11%	(7)	A-D, a-bd, c-bd,
<u>Esc</u>	<u>0 6</u>	<u>9%</u>	(6)	
<u>EC</u>		<u>16%</u>	(8)	
TG		27%	(19)	d-bc,
<u>AGL</u>		<u>12%</u>	(7)	
<u>CL</u>		<u>18%</u>	(6)	b-d
<u>FL</u>		<u>15%</u>	(5)	
<u>ES</u>	<u>0 6</u>	19%	(8)	C-D,
EM	0 6	52%	(13)	B-CD, a-bd,
ED	0 6	24%	(14)	B-CD, C-D, a-bd,
<u>ETT</u>	0 6	3%	(4)	b-d,
Cer		12%	(12)	
Cef		17%	(14)	
Sulf		12%	(12)	
Lec		34%	(13)	a-d
Esf		19%	(12)	C-D,
<u>LL + SF</u>		2%	(2)	

(Las fracciones subrayadas son las que permanecen más constantes en virtud de su menor DS (inferior a 8) y su menor variabilidad en los distintos grupos y subgrupos (significativamente diferentes como máximo entre una pareja de grupos)).

suma de LL + SF, son las fracciones que ofrecen cifras más constantes y representativas.

8).- La localización de la muestra es la variable que altera más los resultados, especialmente en lo que se refiere al Ex L de cada pieza.

Los lípidos forman una parte importante de los componentes bioquímicos estructurales de la piel normal, hallándose fundamentalmente en la composición del sebo, en la capa córnea y en las membranas celulares. Se estima un el 11% el contenido lipídico de la epidermis de la piel del abdomen (REINERTSON y WHEATLEY 1959), y en un 4% el de la dermis (FREINKEL 1971). Para otros autores (POSSICK 1969) la normalidad residiría en un 6-10% del peso no desecado de la piel total (epidermis + dermis). Todos estos datos coinciden casi exactamente con nuestros resultados (11%).

Sin embargo la mayoría de estudios realizados en este sentido se refieren concretamente al contenido sebáceo (SUMMERLY y cols. 1976), a la composición de los lípidos de superficie (BOUGHTON y WHEATLEY 1959, HAAHTI 1961, NICOLAIDES 1965, DOWNING y STRAUSS 1974) o a los de la epidermis exclusivamente (CARRUTHERS 1964; REINERTSON y WHEATLEY 1959) sin tener en cuenta el contenido global de los mismos (epidermis y dermis). Con este propósito hemos determinado el tanto por ciento de lípidos en piel normal y la composición lipídica de la misma de forma que pueda establecerse un "standard" de lípidos en piel normal, o por lo menos obtener unos datos valorables que nos sirvan de patrón para comparar con los resultados obtenidos en los diferentes casos de Xantomatosis.

La cromatografía en capa fina es un método fundamentalmente cualitativo. El estudio densitométrico aplicado a la misma permite traducir en porcentajes sus resultados, haciéndolos de esta forma más manejables. Sin embargo dichas cifras deben tomarse solo como orientativas ya que se trata de un método poco preciso. En densitometría un error del 5 al 10% se considera aceptable. Téngase en cuenta que el tratamiento estadístico se ha realizado sobre esta índole de datos.

Probablemente los productos de las secreciones glandulares de las piezas estudiadas hayan influido notablemente en la discordancia de algunos de los datos obtenidos (como por ejemplo la gran variabilidad en el porcentaje de triglicéridos).

El escualeno, concretamente, es un hidrócarburo que se halla ampliamente difundido como lípido de superficie y está muy en relación con la actividad sebácea de la región estudiada, obsérvese como lo hallamos en una cantidad relativamente apreciable (9%) o bien no lo hallamos en absoluto (0%). En los controles de suero no se halla nunca escualeno.

XANTOMATOSIS HIPERLIPOPROTEINEMICAS.

La cantidad de lípidos global de los xantomas es muy variable de un caso a otro y viene dada fundamentalmente según la edad del xantoma en cuestión. Mayor cantidad de lípidos cuando más reciente es el xantoma.

Para los lípidos neutros:

- Escualeno no se encuentra o en todo caso en cantidades mínimas (5% del total)

- Los ésteres de colesterol son la fracción mayoritaria, constituyen el 47% de los lípidos neutros, tanto para los casos tipo IV como tipo V. Siendo pues notable la diferencia con la piel normal.

- En la mayoría de los casos se registraron ésteres metílicos sobretodo en los casos tipo IV (10%) que pueden deberse a la metilación durante su extracción.

- Los triglicéridos son muy variables, como en la piel normal, no hallándose en los casos tipo IV.

- Los ácidos grasos libres constituyen el 11% de los casos tipo IV y el 3% de los casos tipo V.

- El porcentaje de colesterol libre es semejante en ambos tipos, 18% para el tipo IV y 15% para el tipo V.

- Lo mismo podemos decir para los fosfolípidos, 11% para el tipo IV y 14% para el tipo V. Obsérvese que en los casos de tipo V la cantidad de colesterol libre y de fosfolípidos es similar (15% y 14%, respectivamente). Vemos pues como en general, excepto para los ésteres de colesterol y los ésteres metílicos, los porcentajes de cada fracción no se apartan de los hallados para la piel normal.

Referente a los ésteres de colesterol:

- Para los casos tipo IV los ésteres saturados se mantienen con cifras semejantes a las de la piel normal (17'5%) mientras la suma de ésteres monoenoicos y dienoicos permanece algo inferior a la que hallamos en la piel normal (67%), a expensas de un aumento de ésteres tri- tetra- y poli- enoicos. La fracción mayoritaria sigue siendo la de los ésteres monoenoicos.

- Para los casos tipo V los ésteres saturados (27%) y los monoenoicos (65%) son sustancialmente superiores a los valores hallados en piel normal y en los casos tipo IV. No hallándose practicamente otros tipos de ésteres de colesterol.

Para los fosfoesfingolípidos solo se estudiaron en los dos casos tipo IV, destacando:

- Gran variedad entre ambos casos de todas las fracciones, excepto los cerebrósidos (5%).

- La existencia de una fracción no identificada (15%), entre los cerebrósidos y la cefalina, en uno de los casos.

Estudios con cromatografía en capa fina y densitometría de la composición lipídica de xantomas hiperlipoproteinémicos, solo conocemos dos publicaciones.

BAES, van GENT y PRIES (1968) llegan de esta forma a las siguientes conclusiones:

- En los xantomas eruptivos se hallan más ácidos grasos libres y triglicéridos y menos colesterol, que en los xantomas tuberosos y tendinosos.

- No existen diferencias de composición lipídica entre los xantomas tuberosos y los tendinosos.

- La fracción mayoritaria la constituye el colesterol.

- La composición lipídica de los xantomas no muestra relación con el tipo de hiperlipoproteinemia.

Por otra parte FLETCHER (1973) da como cifras características de composición lipídica de los xantomas (a partir de los datos obtenidos en la mayoría de publicaciones):

- Lípidos totales (extracto lipídico): 5 - 10 % de la pieza no desecada.

- Esteres de colesterol: 30-70% de los lípidos totales.
- Triglicéridos: 1-40% de los lípidos totales.
- Ácidos grasos libres: 2-15% de los lípidos totales.
- Colesterol libre: 20-60% de los lípidos totales.
- Fosfolípidos: 10-30% de los lípidos totales.

Estas cifras deben aceptarse con reservas dada la heterogeneidad de su procedencia y probablemente de los métodos empleados.

De nuestros resultados podemos decir que las diferencias fundamentales con la piel normal, estriban en el mayor aumento de ésteres de colesterol en los xantomas. En la hiperlipoproteinemia tipo IV, están aumentados los ésteres tri-tetra y poliénoicos, y en la tipo V, los ésteres saturados y monoénoicos, con referencia a la piel normal. Los fosfolípidos son muy difíciles de valorar y poco útiles. Los triglicéridos están aumentados en los xantomas eruptivos (tipo V), como señalan BAES, van GENT y PRIES (1968). En líneas generales los valores señalados por estos autores y los de FLETCHER (1973) son concordantes con los nuestros.

XANTOMATOSIS NORMOLIPEMICAS.

La composición lipídica global de cada xantoma es muy variable, y depende fundamentalmente de la edad del mismo, siendo mayor el porcentaje cuanto más reciente es el xantoma.

En lípidos neutros:

- Se halla escualeno solo en los tres casos de Xanthoma disseminatum (10%), porcentaje similar al que se halla en la piel normal.

- Los ésteres de colesterol se hallan elevados en todos los casos, constituyen siempre la fracción mayoritaria, alrededor del 40%, igual como ocurre en las xantomatosis hiperlipoproteinémicas.

- En la mayoría de los casos se encuentran trazas de ésteres metílicos.

- El porcentaje de triglicéridos es muy variable (del 2 al 31%) pero por lo general inferior a los que se registran en la piel normal.

- Los ácidos grasos libres son también inferiores a los hallados en piel normal. (7'5%).

- El porcentaje de colesterol libre y fosfolípidos es similar para la mayoría de los casos (14%), y apenas difiere con el hallado en piel normal sobre todo con respecto a los fosfolípidos.

En los ésteres de colesterol:

- Los ésteres saturados suelen estar en porcentajes similares a la piel normal (20%) o algo superiores.

- Aunque la fracción mayoritaria sigue correspondiendo a los ésteres monoenoicos su porcentaje ha disminuido con respecto al de piel normal y al hallado en la xantomatosis hiperlipoproteínicas.

- La cantidad de ésteres dienoicos no difiere de la piel normal, y es de destacar el aumento en casi todos los casos de ésteres tri- tetra- y poli- enoicos (13'5%).

Para los fosfoesfingolípidos:

- En general datos muy desiguales, prácticamente imposibles de valorar.

- En los dos casos de Xanthoma disseminatum en que se estudiaron, hallamos fracciones y porcentajes muy similares, predominando la lecitina y las esfingomielinas.

Las experiencias con cromatografía de lípidos en los xantomas normolipémicos son prácticamente nulas, a excepción de algún caso aislado.

Nuestros hallazgos no muestran ninguna singularidad especial, a excepción de la presencia de escualeno en los tres casos de Xanthoma disseminatum, que podría ser casual, ya que el escualeno es un lípido contaminante de superficie, o realmente tener un valor específico. El único caso de esta enfermedad en que se ha practicado este estudio (STEVANOVIC, LALEVIC y MAJCAN 1977) se cita un incremento importante de los fosfolípidos, no así en nuestros casos que a pesar de presentar un porcentaje similar a la piel normal de los fosfolípidos, la cromatografía de los mismos mostraba valores semejantes con predominio de lecitina y esfingomielinas. En el resto de los casos la cromato-

grafía de fosfolípidos se hizo prácticamente imposible de valorar.

En líneas generales diremos que las xantomatosis normolipémicas son cromatográficamente similares a las hiperlipoproteínemicas: fracción mayoritaria los ésteres de colesterol (aumento de ésteres tri- tetra- y poli- enólicos), presencia (trazas) de ésteres metílicos, y disminución de triglicéridos y ácidos grasos libres.

Los casos de Xantelasma palpebral y Xantogranuloma juvenil no presentaron características especiales. Y referente a los casos de Xantoma plano diseminado diremos que existen tres observaciones en la literatura con estudio lípico de estas lesiones. El caso de KODAMA, NAKAGAWA y TANIOKU (1972) mostraba un extraordinario aumento de los ésteres de colesterol (83%) con un 3% de triglicéridos, sin embargo los casos de POSSICK (1969) y MARIEN y SMEENK (1975) se caracterizaban por una predominancia de triglicéridos. Dos de nuestros casos semejan en su composición al de KODAMA y cols. (1972) y el tercero a los de estos últimos autores. Casualmente el caso de MARIEN y SMEENK (1975) y éste último nuestro cursaban con hipercolesterolemia.

En conclusión, diremos que la cromatografía en capa fina para el estudio de lípidos de los xantomas no ofrece valores específicos para cada tipo de Xantomatosis sino más bien un patrón cromatográfico general que define al xantoma, sea de la índole que sea, y presidido por un aumento importante de los ésteres de colesterol. En relación a la piel normal, e igual que en ésta, la fracción mayoritaria corresponde a los ésteres monoenólicos mientras en el suero predominan los dienólicos.

ASPECTOS HISTOLOGICOS.

XANTOMATOSIS HIPERLIPOPROTEINEMICAS.

Nuestros hallazgos histológicos en todos los xantomas de origen hiperlipémico son similares. En general podemos decir que se trata de un infiltrado constituido por células espumosas (histiocitos con citoplasma cargado de grasas) que no faltan nunca. Además existe un aumento muy frecuente de los fibroblastos. Otros componentes o características del infiltrado vienen dados

según el tipo de xantoma y/o el tipo de hiperlipoproteinemia. Así hemos observado que en los tipos IIa y IV pueden hallarse células gigantes multinucleadas tipo Touton, quizá debido a que en estos casos se trata de xantomas tendinosos y tuberosos respectivamente, de más larga duración que los eruptivos. Por razones semejantes pero a la inversa, en los casos de hiperlipoproteinemia tipo V (xantomas-eruptivos y tubero-eruptivos) se hallan frecuentemente manchones linfocitarios junto a las células espumosas, y éstas muestran una clara predilección por disponerse alrededor de los vasos dérmicos, que en ocasiones están dilatados.

Estos datos concordarían con la hipótesis de BRAUN-FALCO (1973) de que las células espumosas y las células de Touton no representan más que estadios en una secuencia de fenómenos celulares de metabolización de las grasas plasmáticas captadas por unos macrófagos hísticos que serían los precursores de éstas. En las lesiones iniciales de la periferia de los xantomas se halla un gran número de células mononucleadas linfocitoides o monocitoides en la dermis cercana a las paredes de los vasos o bien formando nidos sin relación con los mismos, posiblemente los manchones linfocitarios o de células redondas que hallamos en los xantomas eruptivos y tubero-eruptivos. Una biopsia a los 2 ó 4 días de una inyección intralesional de H-thimidina muestra en muchas de estas células unos gránulos de marcaje en sus núcleos, por lo que se cree que en estas células hay síntesis de DNA. Sin embargo nunca se encuentra síntesis de DNA o figuras de mitosis en las células espumosas o en las gigantes tipo Touton. Por otra parte, los métodos citoquímicos y la luz polarizada permiten observar pequeños depósitos de colesterol o de otros líquidos en estos elementos mononucleares monocitoides. Esta célula sería para BRAUN-FALCO (1973) la célula precursora o "célula espumosa tipo I". Por acúmulo lipídico intracitoplasmático se formarían las típicas células espumosas ("célula espumosa tipo II"). La célula gigante multinucleada de Touton sería la "célula espumosa tipo III", formada por agregación de los elementos anteriores. Y el IVº estadio correspondería a la necrosis de estas células con liberación de lípidos al medio intersticial y fibrosis. A este respecto se ha dicho que el colesterol sería fibrogenético. En la mayoría de nuestros xantomas hallamos gran abundancia de fibroblastos con colágeno abun-

dante. La citoquímica ha demostrado que la célula espumosa tipo I o célula precursora es un macrófago hístico. Sin excluir completamente a los macrófagos sanguíneos (monocitos), es muy probable que se trate de pericitos. Gran parte de ésto viene apoyado por estudios ultraestructurales que comentaremos más adelante.

XANTOMATOSIS NORMOLIPEMICAS.

Consideraremos por separado cada una de las entidades que las forman, ya que a nivel histológico existen características peculiares para cada una de ellas.

XANTELASMA PALPEBRAL.

En estos casos el cuadro histológico es prácticamente superponible al de los xantomas hiperlipémicos y que acabamos de precisar en el apartado anterior. Predominan con mucho las células espumosas que son muy abundantes en toda la dermis, también en acúmulos perivasculares (con vasos dilatados) y con infiltrados de células redondas. No se hallan elementos multinucleados tipo Touton.

La explicación a esta imagen sería pues también semejante a la dada para los xantomas hiperlipémicos, aunque en estos casos no exista exceso de lípidos o lipoproteínas circulantes, ello corrobora el hecho de que es de capital importancia el que existe una alteración primaria hística, quizá en los pericitos o quizá en los fibroblastos como se ha demostrado en los casos de hipercolesterolemia familiar (tipo IIa) (GOLDSTEIN y BROWN 1975).

XANTHOMA DISSEMINATUM.

Los datos del estudio de las múltiples biopsias practicadas a los tres pacientes de este grupo en diversas fases de su evolución concuerdan en general con la descripción de este cuadro. Sin embargo, nos ha sorprendido la inespecificidad de las fases iniciales con lesiones eritemato-papulosis en las que predominantemente se presentaba una infiltración de elementos linfoides y otros que más que histiocitarios tenían un aspecto fibroblástico. En estadios mas avanzados con pápula bien forma-

da era cuando aparecían algunas células características con citoplasma abundante y eosinófilo que se entremezclaban con leucocitos polinucleares en algún caso notablemente abundantes. En esta fase se empezaba a observar una alteración del tejido conjuntivo que no hemos visto señalada en otras publicaciones. El infiltrado se rodeaba de un edema más o menos acusado que en alguna zona adoptaba el aspecto del edema mucoide. En lesiones con más tiempo de evolución van proliferando los elementos histiocitarios cuyo citoplasma aparece ya con el aspecto de "vidrio deslustrado", contorno triangular, pentagonal o poliédrico, empezándose a ver células con dos o más núcleos.

La alteración del tejido conjuntivo se acentúa observándose focos de destrucción del mismo con formación de espacios alveolares o lacunares. En lesiones más evolucionadas se van observando progresivamente mayor número de células gigantes multinucleadas, con núcleos dispuestos en círculo o herradura, así como elementos de citoplasma espumoso. En lesiones cuya evolución databa de varios años se pudieron observar focos de degeneración hialina del colágeno o bien zonas de fibrosis con células prácticamente xantomizadas en su totalidad (caso n° 15).

Los nódulos subcutáneos del caso n° 16 se caracterizaban por el interesamiento selectivo de la dermis profunda y septos del tejido adiposo. El infiltrado era puramente histiocitario y gigantocelular, con elementos cuyo citoplasma tenía idénticas características que las halladas en las lesiones puramente dérmicas. Existían zonas de necrosis del tejido conjuntivo de la dermis y de los septos conjuntivos del tejido celular subcutáneo, pero no se observaron fenómenos de necrosis.

La presencia de fenómenos de necrosis conjuntiva constante en lesiones de diversa situación permiten suponer que en el Xanthoma disseminatum las lesiones se establecen a través de un mecanismo algo diferente del puramente infiltrativo evidente en otros tipos de xantomas.

Llama la atención la existencia de granulaciones PAS + en el citoplasma de las células histiocitarias, de la misma forma como se describen en los casos de Reticulohistiocitosis multicéntrica (BEARE 1972). Por el contrario las tinciones para el hierro fueron negativas en todos nuestros pacientes, a pesar que el caso n° 16 presentaba lesiones en placas semejantes a las que

se han descrito en la Xantosiderohistiocitosis, variedad de Xanthoma disseminatum que no presenta características propias valorables para su individualización, ya que la presencia o ausencia de hierro es tan solo un fenómeno secundario que puede hallarse incidentalmente en determinados momentos evolutivos de este proceso, de la misma forma como ocurre en el histiocitoma.

XANTOGRANULOMA JUVENIL.

En todos nuestros casos hemos encontrado un granuloma en dermis superficial y media compuesto por células espumosas, células gigantes multinucleadas tipo Touton y linfocitos. Dicho infiltrado no se dispone alrededor de los vasos, como en el Xantoma plano diseminado sin embargo suele estar limitado por dos procesos interpapilares no correlativos con aplanamiento de la epidermis comprendida entre los mismos. A estos elementos celulares característicos pueden añadirse polinucleares y proliferación de mastocitos de significación discutible (GADRAT 1952 y de VILLEZ y LIMMER 1975).

Un hecho que hemos observado claramente en tres de nuestros pacientes y que puede tener un valor capital en el momento de clasificar esta entidad, es la existencia de un gran epidermotropismo del infiltrado hasta el punto de invadir la epidermis, dando lugar a atrofia de la misma (casos n° 20, 22, 23, y 25). Ello hablaría en favor de considerar a esta enfermedad como una forma benigna autolimitada de Histiocitosis X en el niño como se considera ya en algunos libros de texto (CROCKER 1971, BEARE 1972).

En dos casos, precisamente uno a tumor único (caso n° 19) y otro con solo dos elementos (caso n° 22), se han observado zonas con hiperplasia pseudoepiteliomatosa, seguramente reactiva al infiltrado tumoral o epidermotropo, respectivamente.

XANTOMA PLANO DISEMINADO.

En los tres casos los aspectos histológicos eran superponibles, se trataba de un infiltrado de células espumosas de disposición claramente perivascular y en banda. Podían hallarse manchones linfocitarios en algunos puntos, pero en ningún caso

células gigantes tipo Touton. Realmente estos aspectos recordaban más al Xantelasma palpebral y a las Xantomatosis hiperlipoproteínémicas que al resto de Xantomatosis normolipémicas (Xanthoma disseminatum y Xantogranuloma juvenil) que presentan cuadros histológicos más polimorfos y particulares.

Es muy posible que en estos casos el mecanismo histogénético sea muy similar al que hemos relatado para las Xantomatosis hiperlipoproteínémicas y el Xantelasma palpebral, pero quizá inducido por la alteración concomitante de las proteínas plasmáticas como sugieren BAZEX y cols. (1965).

ASPECTOS ULTRASTRUCTURALES.

Es de notar que no existen diferencias esenciales entre los aspectos ultraestructurales de los Xantomas, por muy heterogénea que sea su procedencia. Por tanto es muy posible que su mecanismo de formación sea similar en todos los casos. Ello concuerda también con las grandes similitudes que hallamos en el espectro cromatográfico de estas lesiones.

En esencia podemos decir que, desde el punto de vista ultraestructural, el xantoma presenta gran cantidad de células de aspecto histiocitario (retículo endoplasmático granular poco desarrollado, muchas mitocondrias, abundantes lisosomas, y núcleo polimorfo con poca heterocromatina, marginada en casi su totalidad), con tres características citoplasmáticas que nunca faltan: vacuolas lipídicas, lisosomas y figuras de mielina, todos ellos en tamaños y cantidades variables, aunque generalmente abundantes. Otras peculiaridades que pueden observarse con frecuencia son:

- Existencia relativamente abundante de células fibroblásticas (retículo endoplasmático granular muy desarrollado) incluso con vacuolas lipídicas en su citoplasma (caso n° 4), y con aspectos intermedios con las células histiocitarias cargadas de grasa. Se han observado especialmente en xantomas de varios años de evolución (casos n° 4, 13 y 15), y es posible que representen una fase ulterior de captación de la grasa por estas células. En dos de estos casos hemos constatado gran abundancia de colágeno e incluso de colágeno de espacio largo, de periodicidad mayor que la normal, tal como se ha descrito en schwanomas (HARKIN y REED 1969), leishmaniosis (SANDBANK 1977), y otros tumores cutáneos (PIÑOL AGUADE y cols. 1977). Probable-

mente su significación no sea otra que una forma de reacción de los fibroblastos intra o peritumorales.

- Células gigantes multinucleadas en los casos de Xantogranuloma juvenil, con las mismas características citoplasmáticas que las células histiocitarias, aunque las vacuolas lipídicas son mucho menos abundantes. Su significación es escasa ya que las hemos observado a microscopía óptica además en xantomatosis hiperlipoproteinélicas y en casos de Xanthoma disseminatum.

- Ocasionalmente se observa en algún caso gran número de mastocitos, incluso hemos constatado la presencia de un cristal lipídico en una de estas células, en un caso de Xantelasma palpebral. El papel que puedan jugar estas células en los trastornos hemáticos o tisulares del metabolismo de los lípidos permanece totalmente insospechado.

- En la mayoría de los casos es evidente la disposición perivascular de las células histiocitarias cargadas de grasa. Este fenómeno queda especialmente de manifiesto en los casos de Xantomatosis hiperlipoproteinélicas y en los de Xantoma plano disseminado. Ello, junto con la presencia casi constante de vacuolas lipídicas en los pericitos y ocasionalmente en las células endoteliales, hace sospechar, que al menos en estos casos, dichas células captarían la grasa circulante por la luz vascular y a partir de los pericitos, o bien pasaría al medio extracelular para ser captadas por los macrófagos o los propios pericitos se transformarían en células espumosas, alejándose de los vasos a medida que aumenta su contenido en vacuolas lipídicas. Al menos las imágenes que obtenemos (fig.56) son sugestivas de esta hipótesis, y estarían de acuerdo con la teoría de BRAUN-FALCO (1973) señalada en el comentario de los aspectos histológicos. Los hallazgos ultraestructurales de PARKER y ODLAND (1969) hablan también en este sentido. Estos autores en un estudio clínico y experimental con xantomas eruptivos (hiperlipoproteinélicos) constatan: a) la existencia de gotitas lipídicas en las paredes de los capilares dérmicos, b) vacuolas lipídicas en los pericitos, y c) existencia de gran número de macrófagos perivasculares.

- Presencia de vacuolas lipídicas en las células de Schwann de los filetes nerviosos que rodean a las células espu-

mosas. Lo hemos podido constatar en un caso de Xantelasma palpebral y en dos de Xantoma plano diseminado. Ha sido descrito también en otras lipidosis, como la enfermedad de Tangier (FERRANS y FREDRICKSON 1975), y en xantomas inducidos experimentalmente (PARKER y ODLAND 1968).

- Con excesiva frecuencia hemos observado cristales lipídicos (estructuras vacías de bordes netos, rodeadas por material ligeramente electro-denso e incluidas en una membrana) en el citoplasma de las células histiocitarias y en el medio extracelular que rodea a las mismas y a los vasos. Las hallamos en la mayoría de casos de Xantomatosis hiperlipémicas, Xantelasma palpebral y Xantogranuloma juvenil. Muy posiblemente se trate de cristales de colesterol y su presencia sea debida al exceso del mismo en el medio que rodea a estas células. PARKER y ODLAND (1969) los hallan en Xantomas eruptivos diabéticos y en xantomas inducidos por una dieta rica en colesterol en el animal de experimentación.

- En dos casos de Xantoma plano diseminado y uno de Xanthoma disseminatum hemos observado cuerpos de Weibel y Palade (inclusiones citoplasmáticas electrón-densas de aspecto fusiforme y estructura microtubular), en las células endoteliales de los capilares dérmicos. En estos mismos casos se apreciaba la existencia de una membrana basal vascular múltiple y vacuolas lipídicas en algunas células endoteliales.

WEIBEL y PALADE describieron en 1964 por primera vez un nuevo componente de la célula endotelial. Se trataba de un cuerpo cilíndrico, limitado por membrana, de estructura microtubular y matriz electrón-densa, fácilmente confundible con un lisosoma pero sin actividad fosfatasa ácida (LEMEUNIÉR, BURRI y WEIBEL 1969). Posteriormente han sido descritos en varias especies animales y en múltiples partes del sistema vascular humano, (CHADIALLY 1975), incluida la piel (WHITE y CLAWSON 1967). También han sido señalados en algunos casos patológicos, desde el punto de vista dermatológico, en angiomas seniles cutáneos (STEBENS y LUDATSCHER 1968). Su significación es desconocida, según algunos autores derivarían del aparato de Golgi (MATSUDA y SUGIURA 1970) y se ha sugerido que jugarían un papel en el proceso de la coagulación sanguínea, ya que su aspecto semeja al de los gránulos alfa de las plaquetas, y se ha dicho que contendrían factor 3 plaquetario (SIEGEL y LÜSCHER 1967). Ante es-

tas perspectivas es difícil interpretar su posible relación con la génesis de los xantomas normolipémicos.

- En algunos casos aislados de Xantomatosis normolipémicas hemos observado abundantes microfilamentos citoplasmáticos en las células histiocitarias y en ocasiones en las fibroblásticas.

A lo largo del estudio ultraestructural de todos estos casos hay una serie de fenómenos que parecen repetirse en todos ellos. Nos referimos a la presencia de vacuolas lipídicas de diferentes tamaños, densidades, y fases de degradación; -existencia de lisosomas de tamaño también variable y en distintos grados de actividad funcional; y -formación de figuras de mielina. Posiblemente todo ello forme parte de una secuencia de metabolización de las vacuolas lipídicas fagocitadas.

Referente a las vacuolas lipídicas diremos que el aspecto de las mismas puede variar según su tamaño, la técnica de fijación empleada y el grado de ácidos grasos saturados o insaturados presentes en la misma (GHADIALLY 1975). Su densidad aumenta si es mayor su contenido en ácidos grasos insaturados, siendo más electrón-clara a mayor tamaño (penetra menos el fijador) y si contiene ácidos grasos saturados. En algunos enfermos hemos observado una estructura de membrana alrededor de las mismas, que no se trata más que de un anillo osmiofílico que no debe confundirse con los llamados liposomas, lípidos rodeados de membrana en el retículo endoplásmico vesiculoso, o sea que no son verdaderas inclusiones lipídicas. Tampoco hemos observado inclusiones lipídicas anulares o vacuolas lipídicas con halo claro, excepto estas últimas en un caso de Xantogranuloma juvenil.

El problema de las figuras de mielina es mucho más complejo. El término de "mielina" fue acuñado por VIRCHOW en 1857 para describir ciertas sustancias grasas que al mezclarlas con el agua producían unas estructuras membranosas laminares. En microscopia electrónica se utiliza para designar a unas estructuras osmiofílicas del citoplasma de las células, de aspecto membranoso y laminar. Se ha demostrado que dichas estructuras tienen actividad fosfatasa ácida (GHADIALLY 1975), por tanto son de origen lisosomal y representarían fases avanzadas de la actividad metabólica de estos organoides, en casos de déficit enzimático de éstos (enfermedades por déficit enzimático lisosomal).

Las figuras de mielina se han descrito en células normales, en casos patológicos e incluso se han provocado en experimentación humana y animal.

Se han hallado por ejemplo en las células alveolares pulmonares, en células de Kupffer, en macrófagos del bazo o la médula ósea, en células sinoviales, etc.

En patología humana se han descrito sobretodo en enfermedades por errores congénitos del metabolismo, como son: mucopolisacaridosis (HERS y van HOOFF 1969), enfermedad de Tay-Sachs (TERRY y WEISS 1963), enfermedad de Fabry (GRUNNET y SPILSBURY 1973), enfermedad de Niemann-Pick (LUSE 1967), enfermedad de Gaucher (TOUJAS y cols. 1966), déficit de lecitín-colesterol aciltransferasa (JACOBSEN, GJONE y HOVIG 1972), hiperlipoproteinemias tipo I (FERRANS y cols. 1971) y tipo V (RYWLIN y cols. 1971) y enfermedad de Wolman (LOWDEN, BARSON y WENTWORTH 1970). En la mayoría de estas afecciones se cree que existiría un déficit o ausencia de una hidrolasa lisosomal específica (HERS y van HOOFF 1969, de DUVE 1970). Las sustancias que precisarían de este enzima para su metabolización quedarían acumuladas en el lisosoma aumentando éste de tamaño y adoptando el aspecto típico laminar.

Las figuras de mielina se han descrito además en otros procesos tales como: el síndrome de los histiocitos azul marinos (REYNES, KALIFAT y DIEBOLD 1973), la reticulosis medular histiocitaria (PIÑOL AGUADE y cols. 1976), el reticulohistiocitoma (HASHIMOTO y PRITZKER 1973), la pigmentación cutánea por amiodarona (OLMOS y LAUGIER 1974), y en algunos casos por inducción de drogas (HRUBAN, SWIFT y SLESERS 1965).

Otros autores han provocado su formación experimentalmente con fosfolípidos cerebrales (STOECKENIUS 1962), lecitina de huevo (REVEL y cols. 1958) y con una mezcla de gangliósidos, colesterol, fosfolípidos, cerebrósidos, aminoácidos y proteínas (SAMUELS, GONATAS y WEISS 1964).

Ante la variedad de procesos en que pueden hallarse estas estructuras pseudodactilares, cabe preguntarse si realmente revisten significación patológica o no. Se ha visto que las figuras de mielina se forman en tejidos fijados con glutaraldehído durante varias horas o días (ERICSSON y BIBERFELD 1967). Al no fijarse los lípidos en glutaraldehído algunos de

ellos se mezclan con el medio acuoso que les rodea produciendo formaciones membranosas que quedan fijadas por el osmio. La presencia de actividad fosfatasa ácida en las figuras de mielina es un hecho evidente de que se trata de lisosomas transformados o bien que su origen está en dichos organoides. Su formación podría ser inducida por residuos lipídicos o bien se trataría de citomembranas incompletamente digeridas.

En nuestros casos, la presencia de múltiples vacuolas lipídicas de diversos tamaños y densidad en ocasiones variable (algunas son grandes y claras, otras más pequeñas y de contenido más denso), rodeadas de lisosomas y figuras de mielina de diversos tamaños (en ocasiones puede observarse bien cómo los lisosomas permanecen adosados a la vacuola lipídica), y la existencia de agrupaciones limitadas por membrana formadas por varios lisosomas en diferentes fases funcionales; sugieren la idea de que exista una secuencia de metabolización de la grasa captada del medio extracelular, que iría en el siguiente sentido:

- 1°).- Los lisosomas se dispondrían alrededor de la vacuola lipídica para proceder a su digestión.
- 2°).- Aumento de tamaño de los lisosomas y vacuolas lipídicas de contornos y densidades variables, generalmente de tamaño inferior a las anteriores.
- 3°).- Formación de conglomerados de vacuolas lipídicas en grado avanzado de degradación, de cristales de lípidos, lisosomas agrupados por membrana a inicio de formación de figuras de mielina.
- 4°).- Figuras de mielina, lisosomas terciarios y cuerpos residuales.

Las figuras de mielina se formarían en aquellos lisosomas que tuvieran que digerir fosfoesfingolípidos, bien por un déficit enzimático (hiperlipoproteinemias primarias), por insuficiencia enzimática parcial (hiperlipoproteinemias secundarias) o por exceso fosfoesfingolípidos a digerir (xantomatosis normolipémicas).

El aspecto polimorfo que ofrece el citoplasma de estas células sería debido a que en un mismo momento existen vacuolas lipídicas recién captadas del medio, otras en fases más avanzadas de degradación, y por tanto lisosomas en varios esta-

díos, primarios, secundarios y terciarios. De la misma forma pueden observarse productos finales de esta secuencia metabólica, que serían normales: lisosomas terciarios o cuerpos residuales, y otros anormales que serían consecuencia bien de la insuficiencia enzimática lisosomal o del exceso de fosfoesfingolípidos a degradar, como por ejemplo las agrupaciones de lisosomas rodeados de membrana y las figuras de mielina.

La mayoría de trabajos que intentan aclarar desde el punto de vista ultraestructural, los fenómenos que ocurren en las células xantomatosas, se refieren a casos de hiperlipoproteinemia o a xantomas inducidos experimentalmente en animales mediante dietas de sobrecarga lipídica. PARKER y ODLAND (1968 y 1969) y PARKER y SHORT (1970) siguiendo esta línea, han demostrado la presencia de vacuolas lipídicas en las células endoteliales y los pericitos, en la membrana basal capilar y en el espacio extracelular contiguo a los capilares. Dichas vacuolas grasas serían bien triglicéridos (quilomicrones) o ésteres de colesterol, según el tipo de hiperlipoproteinemia, o ambos. Por otro lado han observado también estos autores que se produce un acúmulo de macrófagos que rodean a los vasos con actividad fosfatasa ácida muy marcada.

Las vacuolas lipídicas que contienen estas células serán en primer lugar sobretodo triglicéridos y ésteres de colesterol. Estas células actuarían no solo como depósito y degradadoras de los lípidos (lipidosis), sino que reesterificarían los ácidos grasos para formar fundamentalmente ésteres de colesterol y fosfolípidos. O sea que los triglicéridos se movilizarían fácilmente en dichas células. Se ha demostrado y hemos podido comprobar como los xantomas de más tiempo de evolución son más ricos en ésteres de colesterol.

Estos hechos obran en consonancia con los trabajos histoquímicos y ultraestructurales de BRAUN-FALCO (1976) y de BALAS y cols. (1975). El primer autor en varios pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III halla evidencia ultraestructural similar a la de PARKER y cols., y a la nuestra propia (aumento de macrófagos histiocitoides alrededor de los capilares, productos de degradación lisosomal de los lípidos como son cristales de colesterol, figuras de mielina y cuerpos residuales) y cree que en definitiva el xantoma es una formación de origen reactivo.

BALAS y cols. (1975) en un estudio sobre piel normal de varios sujetos afectos de hiperlipoproteinemia tipo IV señala: -hiperpinocitosis endotelial de los pericitos de los capilares de las papilas dérmicas, -presencia de triglicéridos en los espacios intercelulares del estrato espinoso de la epidermis, -sobrecarga lipídica alrededor de los capilares terminales de las papilas dérmicas, -presencia de abundantes fosfolípidos citoplasmáticos en los macrófagos perivascuales. -abundantes lisosomas y figuras de mielina. Por otra parte IMAEDA (1960) ha señalado, igual que nosotros, las tres características citoplasmáticas que definen a la célula espumosa: vacuolas lipídicas, cuerpos densos (lisosomas) y figuras de mielina. También ha observado este autor la presencia de células pequeñas fibroblásticas junto a las células espumosas de xantomas de mayor tiempo de evolución.

Parece ser pues que los lípidos de los xantomas no solo son un simple depósito sino que realmente existen importantes procesos de degradación y síntesis en el interior de las células que los contienen, y estas células con mucha probabilidad son histiocitos transformados.

En las Xantomatosis normolipémicas la experiencia previa es más escasa. HASEGAWA y UYEDA (1973) utilizando técnicas de freeze-etching nos muestran como las vacuolas lipídicas de las células espumosas del Xantelasma palpebral tienen una estructura laminar. Mediante esta técnica los lípidos permanecen preservados en las vacuolas y estas aparecen lagunas claras y otras más densas. Estos autores observan también figuras de mielina y microfilamentos, y señalan como datos de interés que estos microfilamentos y algunos ribosomas permanecen adosados a las vacuolas lipídicas, sugiriendo que quizá jueguen algún papel en la síntesis de estos lípidos. En uno de nuestros dos casos de Xantelasma palpebral también observamos la presencia de microfilamentos en el citoplasma de estas células, sin embargo nos llama la atención de que a pesar de que en ambos encontramos gran cantidad de cristales de lípidos intra y extracelulares, estos autores no lo han señalado.

Los dos trabajos que hemos podido hallar de ultraestructura del Xanthoma disseminatum coinciden en señalar la presencia de cuerpos de Langerhans en el citoplasma de las células espumosas hasta en un 20% de ellas (PERROT y cols. 1972, STEVANOVIC y

cols. 1977), argumento que naturalmente han utilizado para incluir dicho proceso dentro del capítulo de las histiocitosis X. En nuestros dos casos no pudimos hallar ninguna imagen clara de gránulos de Langerhans,. No por ello dejamos de pensar que realmente se trata de una forma benigna de histiocitosis X, existe evidencia de ello en otros aspectos (clínicos, evolutivos...).

Las dos publicaciones procedentes de estudios ultraestructurales en el Xantogranuloma juvenil (GONZALEZ-CRUSSI y CAMPBELL 1970 y ESTERLY, SAHIHI y MADENICA 1972), coinciden en hallar abundantes macrófagos con vacuolas lipídicas claras, lisosomas, figuras de mielina, algunos cristales lipídicos, ausencia de gránulos de Langerhans, falta de vacuolas lipídicas en las paredes de los vasos, en las células endoteliales y en el espacio extracelular y existencia de membrana vascular múltiple. Hechos todos ellos comprobados en nuestros dos casos, excepto la reduplicación de la membrana capilar. Junto a las células espumosas hallan también células gigantes de Touton y elementos inflamatorios (polimorfonucleares, células cebadas, linfocitos). Datos todos ellos que sugieren una patogenia distinta a la de los xantomas hiperlipoproteínémicos y que no apoya la hipótesis de que se trate de una forma benigna de histiocitosis X. En nuestros casos, sin embargo, hallamos vacuolas lipídicas en los pericitos. Sería quizá más sugestivo pensar que se tratara de una forma reaccional de estas células ante un estímulo desconocido y que al cesar éste induciría a la resolución espontánea del cuadro, como ocurre en todos los casos.

En el Xantoma plano diseminado existe una publicación previa de ZEMEL y cols. (1970) en la que ya se destaca la predilección perivascular de disponerse los histiocitos espumosos. Estos autores hallan vacuolas lipídicas claras de varios tamaños y sin membrana limitante en el citoplasma de estas células; alrededor de las cuales se agrupan lisosomas y figuras de mielina. Destacan también la ausencia de vacuolas lipídicas y de partículas de quilomicrones en el citoplasma de las células endoteliales. Todos estos hallazgos son concordantes con los tres casos estudiados en esta tesis. Nosotros debemos añadir la presencia de cuerpos de Weibel y Palade en el citoplasma de algunas células endoteliales, en dos de nuestros casos, y además la existencia de membrana capilar múltiple, como se ha descrito en casos de Xantogranuloma juvenil. Probablemente estas alteraciones de

los vasos capilares no obedecen más que a alteraciones locales inducidas por los cambios tisulares que se producen alrededor de los mismos, sin significación patológica ni etiopatogénica.

OTRAS INVESTIGACIONES.

PRUEBAS DE INMUNIDAD RETARDADA.

En los tres casos de Xanthoma disseminatum la inmunidad retardada estaba conservada según las pruebas practicadas, ello va en favor de considerar a este proceso como de buen pronóstico y evolución autolimitada, lo que lo distinguiría de las formas clásicas, más graves, de la Histiocitosis X.

En los dos casos de Xantoma plano diseminado en que se investigó hallamos una falta parcial de respuesta frente a los antígenos ensayados. Además el primero de estos casos, (el n° 26, de mayor tiempo de evolución y más extendido), se acompañaba de un déficit importante de células T en sangre circulante. Este trastorno importante de la inmunidad retardada junto con la disproteinemia que presentaba esta paciente (gammapatía monoclonal Ig G) influirían notablemente en las infecciones de repetición que acusaba la enferma, y quizá también en su fotosensibilidad.

Por otra parte el gran aumento de células B podría constituir un dato indicador de que en esta paciente existe una proliferación clonal de una población linfocitaria capaz de desarrollar en un futuro una neoplasia linforreticular, como se han descrito en un 10% aproximadamente de estos pacientes.

EXPLORACION FOTOBIOLOGICA.

En este mismo caso, resulta muy interesante el hecho de que las lesiones cutáneas vayan asociadas a una fotosensibilidad evidente. En la literatura hemos encontrado otros dos casos de Xantoma plano que cursaban igualmente con hipersensibilidad a la luz. El primero de WALKER y SNEDDON (1968) en el que el Xantoma plano apareció sobre una eritrodermia iniciada por lesiones de partes descubiertas y con respuesta a la luz con las características del Reticuloide actínico. El segundo caso ha sido publicado por MARKS y WILSON JONES (1971), y presentaba fo-

tosensibilidad tanto de las lesiones como de la piel aparentemente sana, como en nuestro caso. PIÑOL AGUADE y cols. (1974) han publicado recientemente un caso de eritrodermia con fotosensibilidad a longitudes de onda de la banda de los ultravioletas largos, es decir del tipo correspondiente al Reticuloide actínico, en el que se pudo demostrar una elevación anormal de los porcentajes de células B en sangre, tejidos y ganglios.

Esta coincidencia obliga a tener en cuenta el papel de los linfocitos de la serie bursodependiente en las reacciones cutáneas condicionadas por una hipersensibilidad a la luz, y a estudiar bajo aspectos nuevos los posibles mecanismos que puedan desencadenarlos.

Parece evidente, según los trabajos consultados y nuestra propia experiencia, que el mecanismo etiopatogénico de las Xantomosis hiperlipoproteínémicas deriva del exceso de lípidos y lipoproteínas circulantes. Y que a su vez esta alteración plasmática se establece por una alteración del metabolismo lipídico determinado o no genéticamente.

El exceso de lípidos circulantes produciría una extravasación de los mismos o bien induciría a los pericitos a captar parte de la grasa circulante. A partir de aquí los macrófagos hísticos fagocitarían esta grasa del medio extracelular, o según la otra teoría (BRAUN-FALCO 1973) a partir de los pericitos se formarían las células espumosas y posteriormente las células gigantes multinucleadas, típicas de los xantomas. Los estudios ultraestructurales de PARKER y cols. (1968, 1969, 1970) apoyan estos dos mecanismos de producción de las células espumosas de los xantomas.

Los aspectos citoplasmáticos de estas células, gran cantidad de vacuolas lipídicas, lisosomas de varias formas, distintos estadios (figuras de mielina), diferentes tamaños, presencia de cristales lipídicos, ... inducen a pensar que existe un déficit lisosomal para metabolizar el exceso de lípidos citoplasmáticos. En las hiperlipoproteinemias secundarias se trataría de una simple insuficiencia enzimática lisosomal y en las hiperli-

poproteinemia tipo IIa (GOLDSTEIN y BROWN 1976), se trataría de un déficit o ausencia de receptores de la membrana celular para un determinado lípido o lipoproteína. En la hiperlipoproteinemia tipo I se ha demostrado un déficit de lipoproteínlipasa circulante. Y en el tipo V se sospecha una falta de lipoproteínlipasa hística.

En el Xantelasma palpebral, el mecanismo de formación parece semejante al descrito para las Xantomatosis hiperlipoproteinémicas. Los aspectos histológicos (excepto la ausencia de células gigantes multinucleadas), los resultados cromatográficos (gran cantidad de ésteres de colesterol, sobretudo monoenoicos), y las imágenes que se obtienen con el microscopio electrónico, son prácticamente superponibles a los que se obtienen en las hiperlipoproteínopatías. En la periferia de lesiones de Xantelasma BRAUN-FALCO (1973) halló pericitos con vacuolas lipídicas e inicio de formación de células espumosas. El Xantelasma palpebral aparece en la mayoría de casos con hiperlipoproteinemia tipo IIa, y tanto en el normolipémico como en éste contiene gran cantidad de ésteres de colesterol y abundantes cristales lipídicos.

Parece pues evidente que el Xantelasma palpebral supone un depósito localizado de colesterol, tanto en los casos normolipémicos (97%) como en los hiperlipémicos, y probablemente su establecimiento dependerá más de factores locales y generales (edad, sobrepeso, arterosclerosis,...) que a una verdadera alteración lipídica plasmática previa, aunque su mecanismo de formación sea semejante.

En cuanto a la posición nosológica del Xanthoma disseminatum, en la actualidad existe una tendencia cada vez más acusada a ampliar el grupo de las Histiocitosis, incluyendo en las mismas cuadros que hasta ahora venían estudiándose separadamente. Así por ejemplo CROCKER (1951) estudia conjuntamente el Xantogranuloma juvenil, el grupo Letterer-Siwe-Schüller-Christian-Granuloma eosinófilo, el Xanthoma disseminatum y la enfermedad de Farber dentro de un mismo capítulo, el de los "Síndromes histiocitarios". Incluso han sido adscritos dentro de la misma Histiocitosis X en sentido estricto, modalidades cuya evolución clínica no corresponde a lo que cabría esperar del aspecto morfológico y la edad de aparición de las lesiones (BRAUN-FALCO 1957, ILLIG y FANCONI 1962, JAUSION ROUSSEL y BELLALOUNA 1954,

MEEHMAN y CAHALANE 1967, PONS y ABULAFIA 1972, y TREPAT y cols. 1967), y otras en las que la afección quedaba localizada a un único órgano: ganglios, pulmones o hígado (BOURLOND y DUPONT 1962).

Sin embargo hay quien ha descrito argumentos para separar el Xanthoma disseminatum de la Histiocitosis X. FLEISHMAJER (1960) recopila en su libro los siguientes:

- 1).- El Xanthoma disseminatum se da habitualmente en adultos y la Histiocitosis X en niños.
- 2).- En el primero puede faltar la Diabetes insípida o bien cuando se presenta es leve y transitoria, siendo practicamente obligada en el segundo.
- 3).- Faltan las lesiones óseas y el exoftalmos en el Xanthoma disseminatum.
- 4).- Falta el interesamiento de las vías respiratorias superiores en la Histiocitosis X, en tanto que se ven frecuentemente afectadas en el Xanthoma disseminatum.
- 5).- Buen pronóstico y evolución autolimitada del Xanthoma disseminatum.
- 6).- El cuadro histológico del Xanthoma disseminatum es semejante al del xantoma tuberoso y diferente a la lesión granulomatosa de la Histiocitosis X.

La revisión detenida de estos argumentos permite darse cuenta de que buena parte de ellos carece de valor limitativo. Un 55% de casos publicados de Xanthoma disseminatum se han iniciado en edades comprendidas entre los tres (BRAUN-FALCO y BRAUN FALCO 1957) y los 20 años de edad. Por otra parte una enfermedad puede presentar una evolución y una gravedad diferente según las circunstancias y la edad del paciente.

La intensidad de la diabetes insípida y la presencia o ausencia de exoftalmos están más en dependencia de la mayor o menor proliferación y destrucción que de la distinta naturaleza del proceso. Es bien sabido que el exoftalmos solo se presenta en casos muy graves de Histiocitosis X, por otra parte la diabetes insípida es frecuente en el Xanthoma disseminatum (60% de los casos publicados).

La ausencia de lesiones óseas en el Xanthoma disseminatum no es cierta. Se han citado varios casos con interesamien-

to del esqueleto (SILINKOVA-MALKOVA 1972...). Nuestro paciente n° 15 es un ejemplo más de ello.

La diferencia histológica tampoco es tajante. En el Xanthoma disseminatum existe una primera fase inflamatoria y reactiva con características similares a la Histiocitosis X. Los elementos que proliferan son histiocitarios en ambas afecciones como se ha demostrado con microscopía electrónica. La lipidización sería un proceso posterior común a ambas afecciones, que no quedaría interrumpido en las primeras fases, tal como ocurre en la Histiocitosis X, sino que progresaría hasta la formación de aspectos claramente xantomatosos, con fibrosis e hialinización residual del colágeno.

Otros autores (PERROT y cols. 1972 y STEVANOVIC y cols. 1977) han demostrado la presencia de cuerpos de Langerhans en el citoplasma de las células histiocitarias que proliferan. Nosotros los hemos buscado en dos de nuestros casos, y no hemos conseguido hallarlos.

El distinto comportamiento evolutivo del Xanthoma disseminatum con respecto a la Histiocitosis X, podría acaso explicarse por el buen estado inmunitario de estos pacientes, como hemos podido comprobar en este trabajo.

En el Xantogranuloma juvenil según se deduce de los casos que hemos podido estudiar, es una Xantomatosis normolipémica de evolución autolimitada, que tiende a la involución espontánea a los pocos meses de su inicio, sin dejar señal alguna, y que afecta a niños en los primeros meses o años de la vida. Se ha publicado algún caso en el adulto.

Hoy en día se tiende a su inclusión dentro del capítulo de las proliferaciones de los histiocitos (Histiocitosis) y más concretamente incluso como una forma benigna autolimitada de histocitosis X (CROCKER 1971, BEARE 1972), de la misma manera que la enfermedad de Illig y Fanconi (PONS y ABULAFIA 1972).

Desde el punto de vista histológico, se caracteriza por una primera fase reaccional, inflamatoria con aspecto granulomatoso, en la que se observan junto a los histiocitos espumosos y las células gigantes multinucleadas, gran cantidad de elementos inflamatorios, tales como polinucleares, linfocitos, y en ocasiones células cebadas. En lesiones más evolucionadas el infiltrado se hace más monoformo, y entonces hallamos junto a los

dos elementos primordiales (células espumosas y células gigantes), abundantes fibroblastos. Nos ha llamado la atención, aproximadamente en la mitad de los casos, el gran epidermotropismo del infiltrado que no respeta ni una pequeña banda subepidérmica de contención, aún más, en algún caso (fig. 51) queda bien patente cómo dicho infiltrado atraviesa la epidermis, que a su vez se halla reducida a dos o tres capas de células. Estos aspectos son muy semejantes a los que nos ofrece la Histiocitosis X clásica.

Desde el punto de vista ultraestructural se trata, igual que en los otros casos, de macrófagos hísticos con abundantes organelas citoplasmáticas en diferentes fases de metabolización de los lípidos fagocitados. Destaca sin embargo, como en dos casos más publicados, la falta de disposición perivascular de estas células y la falta de las alteraciones que se hallan a nivel de los capilares dérmicos en las Xantomatosis hiperlipoproteínémicas.

En esta afección es discutible si realmente se trata de una forma benigna, peculiar de Histiocitosis X (en ningún caso se han hallado gránulos de Langerhans en el citoplasma de estas células), un exceso de desarrollo de la capacidad funcional del histiocito, más que una forma proliferante y destructiva como sería la enfermedad de Abb-Letterer-Siwe o quizá se trataría de un proceso reaccional dérmico frente a un estímulo desconocido, al cesar el cual involucionaría la enfermedad. En todo caso el histiocito no sería capaz de metabolizar toda la grasa que fagocita, por exceso de la misma, y los enzimas lisosomales harían insuficientes para degradarla, produciéndose los mismos aspectos citoplasmáticos que vemos en todas las Xantomatosis.

El Xantoma plano diseminado es una rara enfermedad que afecta a individuos adultos con gammapatía monoclonal, la mayoría de las veces un mieloma múltiple, que se desarrolla antes o después del xantoma. También se ha descrito en casos de reticulosis, leucosis, y enfermedad de Waldenström. Debe diferenciarse del síndrome descrito por BEAUMONT y cols. (1966), que incluye mieloma + hiperlipidemia + xantomatosis.

En los tres casos que hemos podido estudiar, tanto desde el punto de vista histológico como ultraestructural, queda bien patente la disposición perivascular de las células espumosas (fig.56). Aspectos semejantes a los de las Xantomatosis hiperli-

poproteinémicas y Xantelasma palpebral: Es evidente que la grasa fagocitada por los macrófagos hísticos proviene del plasma por extracción o captación por parte de los pericitos. La presencia de cuerpos de Weibel y Palade en las células endoteliales y la reduplicación de la membrana capilar quizá sean fenómenos bien reaccionales a los cambios hísticos que tienen lugar, o más probablemente representen una forma de resistencia al paso de lípidos desde la sangre a los tejidos.

Es posible que de alguna manera, la presencia de una paraproteína circulante induzca a pérdida de lípidos a través de la membrana capilar, bien dando lugar a una escisión de las lipoproteínas y/o por acción directa sobre la membrana capilar.

Las alteraciones de las proteínas plasmáticas (paraproteinemia, crioglobulinemia), de las lipoproteínas hiper e hipoproteinemia, hiperbeta y/o prebeta-lipoproteinemia), y la presencia de anticuerpos antilipoproteína, como se ha demostrado en algunos casos (KODAMA y cols. 1972...) obligan a considerar a esta entidad como una manifestación de una alteración proliferativa del sistema reticulohistiocitario con capacidad funcional, no solo metabólica sino también inmunitaria, (aumento de linfocitos B en sangre circulante de las pruebas de inmunidad retardada, presencia de fenómeno de Koebner, alteraciones de la sensibilidad a la luz) como hemos demostrado en alguno de nuestros casos.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

La revisión efectuada de la literatura y los resultados obtenidos de esta tesis, especialmente en los casos de Xantomatosis normolipémicas a los que hemos dedicado mayor atención, nos permiten llegar a las siguientes conclusiones:

1°).- La clasificación de las Xantomatosis debemos establecerla a partir de las alteraciones bioquímicas de los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas, en las Xantomatosis dislipémicas; y según las asociaciones y relaciones con enfermedades sistémicas (tales como histiocitosis X, plasmocitoma, reticulosis, leucosis, etc...) en las Xantomatosis normolipémicas.

Según ello proponemos la clasificación de las Hiperlipoproteíno patías propugnada por Fredrickson y cols. (1967), y para las Xantomatosis normolipémicas proponemos la siguiente clasificación:

- a).- Localizadas:
 - 1.- Xantelasma palpebral.
 - 2.- Xantoma verruciforme.
 - 3.- Xantoma gástrico.

- b).- Histiocitosis X.
 - 4.- Xanthoma disseminatum.
 - 5.- Xantogranuloma juvenil.

- c).- Asociadas a enfermedades mielo o reticuloproliferativas.
 - 6.- Xantoleucemia.
 - 7.- Xantoma plano diseminado.

- d).- Lipidosis sistémicas.
 - 8.- Xantomatosis cerebrotendinosa.
 - 9.- Beta-sitosterolemia.
 - 10.- Enfermedad de Wolman.
 - 11.- Distrofia condrocórneal con xantomas.

- e).- Xantomizaciones (lipidizaciones, en el curso de reticulosis, histiocitosis X, linfedema, actinomicosis, histiocitomas, tesaurismosis medicamentosa, limfangiosarcomas, etc...

2°).- En sentido estricto, el xantoma es la lesión cutánea que caracteriza a este grupo de enfermedades, y su aspecto morfológico por sí solo no tiene valor nosológico. Sin embargo podemos decir que:

- El xantoma tendinoso se halla casi exclusivamente en la hiperlipoproteinemia tipo IIa. Se describe también en la Xantomatosis cerebrotendinosa y en la Beta-sitosterolemia.

- En el Xanthoma disseminatum el aspecto morfológico de las lesiones y la disposición de las mismas permiten sospechar el diagnóstico. Lo mismo podemos decir del Xantoma plano diseminado.

3°).- La prueba de sobrecarga grasa y el poder lipolítico del plasma heparinizado (PHLA) permiten clarificar los casos de difícil clasificación y han puesto de manifiesto, junto con el control bioquímico del tratamiento, que pueden existir cambios del tipo de hiperlipoproteinopatía a lo largo de la evolución de la enfermedad. Dichos cambios se han observado sobretudo de una forma recíproca entre el tipo IV y el Tipo V; ello pone en tela de juicio si realmente existe la hiperlipoproteinemia tipo V, o si tan solo sería una variante evolutiva del tipo IV en la que existe en un momento determinado una hiperquilomicronemia transitoria.

4°).- El estudio de la composición lipídica de la piel normal mediante cromatografía en capa fina revela que:

- Aproximadamente en 11% del peso desecado de la misma son lípidos.

- De ellos los ésteres monoenoicos del colesterol constituyen la fracción mayoritaria mientras que en el suero dicha fracción corresponde a los ésteres dienoicos.

- El escualeno constituye un hidrocarburo característico de la piel, ya que se halla con gran profusión entre los lípidos de superficie.

El sexo es una variable que no modifica la composición lipídica de la piel normal, mientras la localización de la muestra sí influye notablemente en la composición de la misma.

- El escualeno, los ésteres de colesterol, los ácidos grasos libres, el colesterol libre, los fosfolípidos y los ésteres saturados del colesterol presentan porcentajes constantes en la composición lipídica de la piel normal. Y pueden utilizarse como patrón para comparar con casos patológicos.

5°).- La cantidad de lípidos de cada xantoma varía según la antigüedad del mismo, siendo mayor cuando más reciente sea éste. Los ésteres de colesterol constituyen en todos los casos la fracción mayoritaria de los lípidos neutros, diferenciando fundamentalmente en ello de la piel normal. Por el contrario el colesterol libre y los fosfolípidos se presentan en porcentajes similares a los de la piel normal. También en las Xantomatosis los ésteres monoenoicos constituyen la fracción mayoritaria dentro de los ésteres del colesterol.

No existen diferencias significativas entre la composición lipídica de los diferentes tipos de xantomas, por tanto la composición de los lípidos de las lesiones cutáneas de las diferentes Xantomatosis no ofrece variaciones importantes.

6°).- En las Xantomatosis hiperlipoproteinélicas las lesiones cutáneas se establecen a partir de la extravasación de los lípidos circulantes en exceso. Para cada tipo de hiperlipoproteinemia existiría un déficit de un enzima lipolítico determinado. Los enzimas lisosomales de los macrófagos que captan dichos lípidos se harían insuficientes para degradarlos dando lugar a las imágenes citoplasmáticas que obtenemos en todos estos casos (gran cantidad de vacuolas lipídicas y de lisosomas en varias fases funcionales, figuras de mielina, y presencia de cristales lipídicos intra y extracelulares).

7°).- Estos aspectos ultraestructurales son comunes a todas las Xantomatosis, como consecuencia final del exceso de lípidos acumulados en estas células. En las Xantomatosis normolipémicas se llegaría a esta fase celular por vías semejantes o diferentes:

- En el Xantelasma palpebral y el Xantoma plano disseminado el acúmulo de lípidos en el citoplasma de los macrófagos hísticos parece proceder igualmente de los lípidos plasmáticos,

ya que se observa también disposición perivascular del infiltrado y vacuolas lipídicas en las células endoteliales y los pericitos. Aun sin existir hiperlipidemia parece ser que bien factores locales o generales en el Xantelasma palpebral, y quizás las alteraciones proteicas que se registran en el Xantoma plano diseminado, inducirían a la pérdida de lípidos a través de la membrana capilar.

- En el Xanthoma disseminatum y el Xantogranuloma juvenil no se observa esta disposición perivascular del infiltrado ni las alteraciones citadas de la pared de los capilares. Por el contrario se trata de proliferaciones histiocitarias granulomatosas, reactivas (elementos inflamatorios), epidermotropas o infiltrantes. Así mismo suelen acompañarse de proliferación de fibroblastos en fases avanzadas incluso con cambios del colágeno. Todo ello hace sospechar que el acúmulo de lípidos en el citoplasma de estas células se deba a causas muy distintas. Es muy posible que se trate de proliferaciones histiocitarias (Histiocitosis) derivadas hacia un aumento de la capacidad funcional macrofágica del histiocito.

B I B L I O G R A F I A
=====

BIBLIOGRAFIA

- ABELL E. BORRIE P.F.: Normolipidaemic generalized plane xanthomata. Proc. Roy. Soc. Med. 67: 1165, 1974.
- ABRAMOV A., SCHORR S. y WOLMAN M.: Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. Amer. J. Dis. Child. 91: 282, 1956.
- ABRAVANEL-FASTRE M.: Xanthomes plans normocholestérolémiques. Tesis de Toulouse, 1964. Ed. Imprimerie Toulousiane VVE Lion.
- ADAMSON H.G.: Case of congenital Xanthoma. Br. J. Derm. 23: 78, 1911.
- ADAMSON H.G.: Congenital xanthoma multiplex in child. Br. J. Derm. 17: 222, 1905.
- ADDISON T. y Gull W. On a certain affection of skin, vitiligoidea - a) plana, b) tuberosa with remarks. Guy's Hosp. Rep. 7: 265, 1851.
- AGUIRRE C., CABRE J. y VIDAL J.: Nevoxantoendotelioma. Actas Dermosif. 62: 45, 1971.
- ALAUPOVIC P.: Apolipoproteins and lipoproteins. Atherosclerosis 13: 141, 1971.
- ALEGRE J. y DENST J.: Xantogranuloma as coin lesions of lung. Dis. Chest 33: 427, 1958.
- ALERTE F.: Xantofibroma of stomach. Arch. Path. 75: 99, 1963.
- ALTMAN J. y WINKELMANN R.K.: Xanthomatous lesions of histiocytosis X. Arch. Derm. 87: 164, 1963.
- ALTMAN J. y WINKELMANN R.K.: Diffuse normolipemic plane xanthoma. Arch. Derm. 85: 663, 1962.
- ALTMAN J.: Normo-lipemic Disseminate Xanthoma. Thesis Graduate School, University of Minnesota, 1962.
- ALTMAN J. y WINKELMANN R.K.: Xanthoma Disseminatum. Arch. Derm. 86: 582, 1962.
- ANDERSON N.P.: A case for diagnosis (Xanthomatosis in child?, Recklinghausen's disease in child?). Arch. Derm. 37: 342, 1938.
- ANDERSON T. McC.: A case of xanthoma multiplex in a child. Br. Med. J. 2: 1220, 1892.

- ANDREU URRA J. y GONZALEZ CALVO S.: Sobre un caso de xantomatosis cutánea y visceral. *Actas Dermosif.* 30: 649, 1938.
- ANITSCHKOW N.: Ueber experimentell erzeugte Ablagerungen von Cholesterinestern und Anhaufungen von Xanthomzellen im subkutanen Bindegewebe des Kaninchens. *Münch. med. Wochenschr.* 60: 2555, 1913.
- ARTZ L.: Beiträge zur Xanthom (Xanthomatosis) Frage. *Arch. Derm u. Syph* 126: 809, 1918.
- AUBERT L., ARROYO H. y DETOLL P.: Etude clinique et cytologique d'un deuxième cas d'IgA-myélome xanthomateux avec auto-anticorps circulant anti-lipoprotéine. *Se., Hop. Paris* 42: 3014, 1967.
- AUSSET E.: Un cas de diabète insipide chez un enfant des 4 ans. *Bull. Soc. Hôp. Paris* 16: 150, 1899.
- AZARNOFF D.L., TUCKER D.R., y BARR G.A.: Studies with ethylchlorophenoxyisobutyrate (clofibrate). *Metabolism.* 14: 959, 1965.
- BAES H., POLANO M.K., PRIES C. y van GENT C.M.: Distribution of various forms of xanthomata in three types of primary hyperlipoproteinemia. *Dermatologica* 136: 300, 1968.
- BAES H., van Gent C.M. y PRIES C.: Lipid composition of various types of xanthoma. *J. Invest. Derm.* 51: 286, 1968.
- BALAS O., BAZEX J., TABET G., BROUSSY J. y BAZEX A.: Etude histo-chimique et ultrastructurales de la peau normale de sujets atteints d'hyperlipémie type IV. *Ann. Derm. Syph.* 102: 423, 1975.
- BARRETT A.M. y THORP J.M.: Studies on the mode of action of clofibrate: effects on hormone-induced changes in plasma free fatty acids, cholesterol, phospholipids and total esterified fatty acids in rats and dogs. *Brit. J. Pharmacol.* 32: 381, 1968.
- BARRIERE H., LITOUX P., BUREAU B., PIROT M. y WELIN J.: Xanthomato-se cutanéomuqueuse disséminée de Montgomery. *Bull. Soc. Fr. Derm.* 80: 166, 1973.
- BASSEN F.A. y KORNZWEIG A.L.: Malformation of erythrocytes in case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood* 5: 381, 1950.
- BAZEX A., GERAUD J., DUPRE A., RASCOL A. y CANTALA P.: Thésaurismo-se à la polyvinylpyrrolidone, maladie de Dupont et Lachapelle. Appa-rition de manifestations articulaires. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 74: 446, 1967.

- BAZEX A., GERAUD J., DUPRE A., RASCOL A. y CANTALA P.: Thésauris-mose á la polyvinylpyrrolidone, maladie de Dupont et Lachapelle. Reunión de la Soc. Fr. Derm et Syph. del 30 de mayo en Toulouse. Documenta Dermatologica 34: 22, 1970.
- BAZEX A., y DUPRE A. Xanthomatoses. En: Encyclopédie Médico-chirurgicale, dermatologie. París, 1972.
- BAZEX A.: Nevo-xantho-endotelioma de la langue. Bull. Soc. Fr. Derm. 69: 109, 1962.
- BAZEX A., DUPRE A. y ABRAVANELL M.: Plasmocytome gamma xanthomateux plan normocholestérolémique. Ann. Derm. Syph. 92: 139, 1965.
- BAZEX A., DUPRE A. y CHRISTOL-JALBY B.: Xanthomatoses et dysglobulinemies. Bull. Soc. Fr. Derm. 77: 607, 1970.
- BEARE J.M., en: "Textbook of Dermatology" de Rook, Wilkinson y Ebling. Blackwell scientific publications, Oxford, 1972.
- BEAUMONT J.L.: Gamma-globulines et hyperlipidémie. L'hyperlipidémie par auto-anticorps. Ann. Biol. Clin. 27: 611, 1969.
- BEAUMONT J.L., CARLSON L.A., COOPER G.R., FEJFAR Z., FREDRICKSON D.S., y STRASSER T.: Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. Bull. WHO 43: 891, 1970.
- BEAUMONT J.L., JACOTOT B., VILAIN C. y BEAUMONT V.: Myélome, hyperlipidémie et xanthomatose. Nouv. Rev. Franc. Hemat. 5: 787, 1965.
- BERG K., BORRESEN A. -L. y DAHLEN G.: Serum-high-density-lipoprotein and atherosclerotic heart disease. Lancet i: 364, 1976.
- BERGER B.W., KANTOR I. y MAIER H.S.: Xanthomatosis and lymphedema. Arch. Derm. 105: 730, 1972.
- BHATTACHARYYA A. K. y CONNOR W.E.: Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. J. Clin. Invest. 53: 1033, 1974.
- BLANK H., EGLICK P.G. y BEERMAN H.: Naevo-xanto-endothéliome with ocular involvement. Pédiatrics 4: 349, 1949.
- BLOOR, citado por Corominas Vilardell en "Los lípidos". Ed. Toray, Barcelona, 1973.

- BLUTON V., PEETERS H., de KEERSGIETER W., DEBERG B., DEPICKKERE D. y VANDAMME D.: Differential fatty acid composition of lipoproteins. En: *Próteids of the biological fluids*, 13 th. Colloquium. Ed. H. Peeters. Elsevier 1965.
- BODIN E.: Xanthomes, en Besnier E., Brocq L. y Jacquet L. "La pratique dermatologique". Masson y Cia. pag. 879. París 1904.
- van BOGAERT L., SCHERER H.J. y EPSTEIN E.: Une forme cérébrale de la Cholesterinose Generalisée. Ed. Masson, París 1937.
- BOPP C., BAKOS L. y KOSMINSKY B.: Nevoxantoendotelioma. Associacao com a doenca de Von Recklinghausen. *An. Brasil. Derm.* 48: 31, 1973.
- BORRIE P.: Diffuse normolipemic plane xanthoma. *Arch. Derm.* 87: 654, 1963.
- BORRIE P. y SLACK J.: A clinical syndrome characteristic of primary type IV-V hyperlipoproteinaemia. *Br. J. Derm.* 90: 245, 1974.
- BORRIE P.F.: Normocholesterolaemic xanthomatosis. *Proc. Roy. Soc. Med.* 51: 324, 1958.
- BORGSTROM B.: Studies on intestinal cholesterol absorption in the human. *J. Clin. invest.* 39: 809, 1960.
- BOUGHTON B. y WHEATLEY V.R.: The fatty acid composition of the skin surface fat ("sebum") of normal human subjects. *J. Invest. Derm.* 33: 49. 1959.
- BOURLOND A. y DUPONT A.: Un cas de xanthomatose disséminée normocholestérolémique. *Bull. Soc. Fr. Derm.* 69: 498, 1962.
- BOVENMYER D.A. y CAPLAN R.M.: Generalized normolipemic plane xanthoma: report of a case associated with Ehlers-Danlos syndrome. *Arch. Derm.* 87: 158, 1963.
- BRAUN-FALCO O.: Origin, structure and function of the xanthoma cell. *Nutr. Metabol.* 15: 68, 1973.
- BRAUN-FALCO O.: Struktur und morphogenese von Xanthomen bei hyperlipoproteinämie vom typ II. *Hautarzt* 27: 122, 1976.
- von BRAUN-FALCO O. y BRAUN-FALCO F.: Zum Syndrom "Diabetes Insipidus und Disseminierte Xanthome". *Zeitschrift. f. laryng. rhin. otol.* 36: 378, 1957.

BRUSTEIN D.M., SCHER R.K. y AUERBACH R.: Hyperlipoproteinaemia and Psoriasis. *Lancet* i: 154, 1976.

van BUCHEM F.S.P.? POL G., de GIER J., BOTTCHEM C.J.F. y PRIES C.: Congenital beta-lipoprotein deficiency. *Am. J. Med.* 40: 794, 1966.

BURGER M., y GRUTZ O.: Uber hepatosplenomegale Lipoidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut. *Arch. Derm. u Syph.* 166: 542, 1932.

CARLSON L.A., ORO L. y OSTMAN J.: Effect of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia during the first week of treatment. *J. Atheroscler. Res.* 8: 667, 1968.

CAROLI J., NUSINOVICI V., AMAR B. y LEVY V.G.: Hépatites cholestatiques acholangiques a évolution xanthomateuse et cirrhogène. *Ann. Med. Intern. (París)* 124: 761, 1973.

CARRUTHERS C.: Fatty acid composition of the phosphatide and triglyceride fractions of human epidermis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 115: 215, 1964.

CASARETTO A., GOLDSMITH R., MARCHIORO T.L. y BAGDADE J.D.: Hyperlipidaemia after successful renal transplantation. *Lancet* i: 481, 1974.

CHAMBARD E.: Du Xanthélasma et de la Diathèse Xanthélasmique. *Ann. Derm.* 10: 5, 241, y 363, 1879-1980.

CHELAZZI G. y UCCELLA R.: Hiperlipidemia y xantomatosis en el curso del mieloma múltiple, *Sangre* 19: 295, 1974.

CLEASBY G.: Nevoxanthoendotelioma (Juvenile xanthogranuloma) of the iris. *Trans. Amer. Acad. Ophthalm. Otolaryng.* 65: 609, 1961.

CLEASBY G.: Nevoxanthoendothelioma (juvenile xanthogranuloma) of the iris: diagnosis by biopsy and treatment with X-ray. *Arch. Ophthalm.* 66: 26, 1961.

COGAN D.G., KUWABARA T. y PARKE D.: Epibulbar Nevoxanthoendotelioma. *Arch. Ophthalm.* 59: 717, 1958.

COHEN L., BLAISDELL R.K., DJORDJEVICH J., ORMISTE V. y DOBRILOVIC L.: Familial xanthomatosis and hyperlipidemia and myelomatosis. *Amer. J. Med.* 40: 299, 1966.

COLFS B. y VERHEYDEN J.: Electrophoresis and Sudan black staining of lipoproteins on gelatinized cellulose acetate. *Clin. Chim. Acta.* 18: 325.

- COLOMB D., LATARCHE M. y VITTORI F.: Naevo-xantho-endotheliome à tumeur unique chez un enfant de 2 ans 1/2. Bull. Soc. Fr. Derm. 78: 306, 1971.
- CONEJO GARCIA E., MARTINEZ SAHUQUILLO A. y NAVARRETE ORTEGA M.: Xantogranuloma juvenil difuso papulotuberoso. Actas Dermosif. 65: 421, 1974.
- CORMANE R.H., HUSZ S. y HAMERLINCK F.F.: Immunoglobulin and complement bearing lymphocytes in eczema Br. J. Derm. 88: 307, 1973.
- COROMINAS VILARDELL A.: Los lípidos. Laboratorio y clínica. Ed. Toray, Barcelona, 1973.
- CRAMER H. J.: Normolipämische Xanthome bei Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. Derm. Wschr. 154: 1177, 1968.
- CROCKER A.C.: Skin xanthomas in childhood. Pédiatrics 8: 573, 1951.
- CROCKER A.C.: (1971) en "Dermatology in General Medicine" de Fitzpatrick y cols., McGraw Hill, N.Y., pág. 1329.
- CRUZ A., GRATECOL R., REUMANN W. y VILLARROEL J.: Nevoxantoendoteloma. Derm. Venez. 10: 1259, 1971.
- CRUZ HERNANDEZ M.: Pediatría. Ed. Romargraf, Barcelona, pág. 521, 1976.
- DANGERFIELD W.G. y SMITH E.B.: Investigation of serum lipids and lipoproteins by paper electrophoresis J. Clin. Path. 8: 132, 1955.
- DAVIES M.G. y MARKS R.: Multiple xantogranuloma in an adult. Br. J. Derm. 97: (supl. 15) 70, 1977.
- DEGOS R., BELAICH S., FOIX C., y DUBERTRET L.: Xanthomisation des lésions cutanées au Dé cours d'une actino-réticulose. Bull. Soc. Fr. Derm. 82: 5, 1975.
- DEGOS R., CIVATTE J., BELAICH S., LARREGUE M. y SEDEL D.: Xanthomes au cours d'un mycosis fongoide. Bull. Soc. Fr. Derm. 77: 758, 1970.
- DEGOS R., LORTAT-JACOB E., BASSET H. y LAURET P.: Xanthomatose plane généralisée normolipémique avec paraprotéine de type IgG. Bull. Soc. Fr. Derm. 76: 270, 1969.
- DEGOS R.: Xanthomes plans éruptifs. Bull. Soc. Fr. Derm. 70: 184, 1963.

DEGOS R., CIVATTE J. y MARIE M.: Thésaurismose á la polyvinylpyrrolidone, localisation fessière aux points d'injection. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 78: 90, 1971.

DEGOS R., DELORT J., BELAICH S. y BONVALET D.: Xanthogranulomes normolopémiques acquis de l'adulte. Soc. Fr. Derm. Réunion de París, 13 y 14 Marzo, 1974.

DENYS P. y MALBRAIN H.: Contribution á l'étude des réticulo-endothélioses de l'enfant (la xantho-leucémie). Arch. Fr. Pédiatrie 11: 707, 1954.

DOMINGO A., UMBERT P. y MONTSERRAT-COSTA E.: Xantoleucemia (Leucemia mielomonocítica infantil con xantomas). Med. Clínica 66: 21, 1976.

DOMONKOS A.N.: Tratado de Dermatología. Ed. Salvat S.A., Barcelona 1975.

DOWNING D.T. y STRAUSS J. S.: Synthesis and composition of surface lipids of human skin. J. Invest. Derm. 62: 228, 1974.

DRUET (1928), citado por Cruz Hernández en "Pediatria" Ed. Romargraf, Barcelona, página 520, 1976.

DUNCOMBE W.G.: The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acids in plasma. Clin. Chim. Acta. 9: 122, 1964.

DUPERRAT B., GOETSCHER G. y PUISSANT A.: Xantho-granulomes juveniles et maladie de Recklinghausen. Journées Dermatologiques de París (9 y 10 de Marzo 1977). Soc. Fr. Derm. et Syph.

DUPERRAT B., NGUYEN V.U. y NGUYEN T.H.: Xanthomes-Lentigos disséminés avec diabète insipide et hyperlipidemie. Dermatologica 119: 328, 1959.

DUPONT A. y LACHAPPELLE J.-M.: Dermite due á un dépôt médicamenteux au cours de traitement d'un diabète insipide. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 71: 508, 1964.

de DUVE C.: The role of lysosomas in cellular pathology, Triangle 9: 200, 1970.

EATON R.P. y SCHADE D. S.: Glucagon resistance as a hormonal basis for endogenous hyperlipaemia. Lancet i: 973, 1973.

EDELSON R.L., SMITH R.W., FRANK M.N. y GREEN I.: Identification of subpopulation of mononuclear cells in cutaneous infiltrates. J. Invest. Derm. 61: 82, 1973.

EGGSTEIN M.U. y KREUTZ F.H.: Eine neue Bestimmung der Neutvaette in Blutserum und Gewebe. *Klin. Wschr.* 44: 262, 1966.

EICHOFF L.: Xanthoma Multiplex. *Deutsch. med. Wochenschr.* pág. 53, 1884.

EISERT J.: Hand-Schüller-Christian disease with lesions of Xanthoma Disseminatum. *Arch. Derm.* 81: 477, 1960.

ELIAS P. y GOLDSMITH L.A.: Intertriginous xanthomata in type 2 hyperlipoproteinemia. *Arch. Derm.* 107: 761, 1973.

ENDO (1910) citado por Feyrter en *Virchows Arch. Path. Anat.* 273: 736, 1929.

ENGEL W.K., DORMAN J.C., LEVY R.I. y FREDRICKSON D.S.: Neuropathy in. Tangier Disease *Arch. Neurol.* 17: 1, 1967.

EPSTEIN E. y LORENZ K.: Beitrag zu einer vergleichenden Pathologie und Pathochemie der allgemeinen Cholesterinlipoidosen. *Virchow Arch. Path. Anat.* 306: 53, 1940.

ERICSSON J.L.E. y BIBERFELD P.: Studies on aldehyde fixation. Fixation rates and their relation to fine structure and some histochemical reactions in liver. *Lab. invest.* 17: 281, 1967.

ESTERLY N.B., SAHIHI T. y MEDENICA M.: Juvenile xanthogranuloma. An atypical case with study of ultrastructure. *Arch. Derm.* 105: 99, 1972.

von EULER, citado por Gajdos en "Les prostaglandines et leurs effects biologiques". *La Presse Médicale* 76: 513, 1968.

FAGGE C.H.: Two cases of vitiligoïdes associated with chronic jaundice and enlargement of the liver. *Trans. Path. Soc. (London)* 19: 434, 1868.

FAGGE C.H.: Xanthomatous diseases of the skin. *Trans. Path. Soc. (London)* 24: 242, 1873.

FEIWEL M.: Xanthomatosis in cryoglobulinaemia and other paraproteinaemias with report of a case. *Br. J. Derm.* 80: 719, 1968.

FERRANS V.J., BUJA M., ROBERTS W. y FREDRICKSON D.S.: The spleen in type I hyperlipoproteinemia. Histochemical, biochemical, microfluorometric and electron microscopic observations. *Am. J. Path.* 64: 67, 1971.

FERRANS V.J. y FREDRICKSON D.S.: The pathology of Tangier disease. A light and electron microscopic study. *Am. J. Path.* 78: 101, 1975.

FERNANDEZ de la PORTILLA J.: Xantoma multiforme generalizado de carácter familiar. *Actas Dermosif.* 21: 550, 1928.

FEUERMA E.J., SHALIT S. y MANOR R.S.: Eruptive Xanthoma in a patient with type V hyperlipoproteinemia. Association with Klinefelter's syndrome. *Dermatologica* 153: 369, 1976.

FIEVEZ M., MOISSE R., MALMENDIER C y LACHAPELLE J.M.: Xanthomatose disséminée. A propos d'une observation anatomo-clinique. *Arch. Belg. Derm.* 29: 267, 1973.

FINNEY W.P., MONTGOMERY H. y NEW G.B.: Xanthoma multiplex: two cases involving the larynx and trachea, and associated with Diabetes Insipidus. *J.A.M.A.* 99: 1071, 1932.

FINNEY W.P.: Xanthoma Multiplex with involvement of the upper part of the respiratory tract. *Proc. Mayo Clin.* 6: 667, 1931.

FLEISCHMAJER R., HYMAN A.B. y WEIDMAN A.I.: Normolipemic plane xanthoma. *Arch. Derm.* 89: 319, 1964.

FLEISCHMAJER R.: *The Dyslipidoses*. Charles C. Thomas Publisher. Springfield, 1960.

FLETCHER R.F.: Lipid composition of xanthomas of different types. *Nutr. Metabol.* 15: 97, 1973.

FOLCH y LEES (1951), citados por Corominas Vilardell en: "Los lípidos". Ed. Toray, Barcelona 1973.

da FONSECA A., OSSWALD W. y NICOLAU D.: Xantomatose Disseminada normocolesterplémica con diabetes insípida. *Dermatología I.L.A.* 14: 193, 1972.

FORD W.B., THOMPSON C.W. y BLADE B.: Xanthoma of the lung. *Postgrad. Med.* 8: 48, 1950.

FRANCOIS J.: Dystrophie dermo-chondro-cornéenne familiale. *Annls. Oculist.* 182: 409, 1949.

FRANCOIS J. y DETRAIT C.: Dystrophie dermo-chondro-cornéenne familiale. *Annls. Paediat.* 174: 145, 1950.

FRANK S.B. y WEIDMAN A.I.: Xanthoma Disseminatum. *Arch. Derm.* 65: 88, 1952.

FRANK SMITH (1869), citado por Fleischmajer en Arch. Derm. 110: 43, 1974.

FREDRICKSON D.S., LEVY R.J., y LEES R.S.: Fat transport in lipoproteins: An integrated approach to mechanisms and disorders. N. England J. med. 276: 32, 94, 148, 215 y 273, 1967.

FREDRICKSON D.S., ONO K., y DAVIS L.L.: Lipolytic activity of post-heparin plasma in hyperglyceridemia. J. Lipid. Res. 4: 24, 1963.

FREDRICKSON D.S.: Plasma lipid abnormalities and cutaneous xanthomas. En: "Dermatology in General Medicine" Fitzpatrick y cols., McGraw-Hill book company, New York, 1971.

FREEMAN W.: Xanthoma tuberosum multiplex complicated by enlarged liver, jaundice, diabetes insipidum and others conditions. Arch. Derm. 5: 286, 1922.

FREINKEL R.K.: Lipogénesis, en Fitzpatrick T.B. y cols: "Dermatology in General Medicine". McGraw-Hill N.Y. pág. 96, 1971.

FREUD P., PLACHTA A., SPEER F.D. y LUHBY A.C.: Leukemia xanthomatosis. Amer. J. Dis. Child 88: 43, 1954.

FUCHS J.: Die Operation des Xanthelasma. Klin. Mbl. Augenheilk 163: 324, 1973.

GADRAT J.: L'hyperlipémie essentielle. Bull. Soc. Fr. Derm. 61: 424, 1954.

GADRAT J.: Sur le Naevoxanthome de MacDonagh. Bull. Soc. Fr. Derm. 59: 372, 1952.

GAJDOS A.: Les prostaglandines et leurs effects biologiques. La Presse Médicale 76: 513, 1968.

GAY C., GONZALEZ G. y NUÑEZ-TORRO N.: Naevo-xantho-endothéliome juvénile avec participation oculaire. Bull. Soc. Fr. Derm. 74: 264, 1972.

GAYNES P.M.: Juvenile xantogranulome of the orbit. Amer. J. Ophth. 63: 755, 1967.

GENNES J.L., TURPIN G. y TRUFFERT J.: Etude clinique, biologique et génétique de la forme régulière de la xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale. Atherosclerosis 18: 215, 1973.

- GENNES J.- L., TURPIN G. y TRUFFERT J.: Comparaison de la formule lipidique et de l'électrophorèse des lipoprotéines á la 8^e et á la 12^e heure de jeune; un progrès dans l'identification et le dépistage des hyperlipidémies idiopathiques. C.R. Acad. Sci. (Paris) 273: 312, 1971.
- GIAMPALMO A.: Uber einen Fall von Cholesterinlipoidose vom typus Van Bogaert-Scherer. Verh. Deutsch. Ges. Path. 34: 227, 1950.
- GIANOTTI F. y ZINA G.: Xantho-granulomatoses juveniles. XIII^e Congres de l'Association des dermatologistes et syphiligraphes de langue française. Ed. Masson et Cie (1971), Turin 1969.
- GITLIN D., CORNWELL D.G., NAKASATO D., ONCLEY J.L., HUGNERS W.L. Jr. y JANEWAY C.A.: Studies on the metabolism of plasma proteins in the nephrotic syndroms. II-The lipoproteins. J. Clin. invest. 37: 172, 1958.
- CITTING J.: Extensive xanthomatosa tuberosa in childhood and jaundice: case presentation. Arch. Derm. 17: 730, 1928.
- GJONE E.: Familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. A clinical survey. Scand. J. clin. lab. invest. 33: supl. 137: 73, 1974.
- GLUECK C.J., LEVY R.I., CLUECK H.I., GRALNICK H.R., CRETEN H. y FREDRICKSON D.S.: Acquired type I hyperlipoproteinemia with systemic lupus erythematosus, dysglobulinemia and heparin resistance. Amer. J. Med. 47: 318, 1969.
- GOFMAN J.W., LINDGREN F.T., y ELLIOT H.: Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. J. Biol. Chem. 179: 973, 1949.
- GOLDNER M.G. y VOLK B.W.: Fulminant Normocholesteremic Xanthomatosis (Histiocytosis X). Arch. Intern. Med. 95: 689, 1955.
- GOLDSTEIN J.L. y BROWNN M.S.: Familial hypercholesterolemia. A genetic regulatory defect in cholesterol metabolism. Am. J. Med. 58: 147, 1975.
- GOMEZ ORBANEJA J., IGLESIAS DIEZ L. y SANCHEZ YUS E.: Síndrome de Sézary con xantomias normolipémicos. Reunión de la Sociedad Portuguesa de Dermatología y Venereología, en Salamanca (Junio 1973).
- GONZALEZ-CRUSSI F. y CAMPBELL R.J.: Juvenile xanthogranuloma, ultrastructural study. Arch. Path. 89: 65, 1970.
- GOTTRON H.: Schüller-Christianche Krankheit unter besonderer Berücksichtigung der Hautveränderungen. Arch. Derm. 182: 691, 1942.

- von GRAFE J.: Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften: Ein Fall von eigentümlichen tumoren auf Hornhäuten. Klin. Wchchr. 4: 323, 1867.
- GRAS J.: Fundamentos de Bioquímica médica Ed. Toray, 5^a ed. Barcelona 1971.
- GRETEN H., WENGELER H., y WAGNER H.: Early diagnosis os familial type II hyperlipoproteinemia. Nutr. Metabol. 15: 128, 1973.
- GRIFFITH J.P.C.: A case of xanthoma tuberosum with early jaundice and with diabetes insipidus. Arch. Padiat. N.Y. 39: 297, 1922.
- GRUNNET M.L. y SPILSBURY P.R.: The central nervous system in Fabry's disease. An ultrastructural study. Archs. Neurol. (Chicago) 28: 231, 1973.
- HAAHTI E.: Major lipid constituents of human skin surface with special reference to gas-cromatographic methods. Scad. J. Clin. Lab. Invest. 13: supl. 59: 1, 1961.
- HALPRIN K.M. y LORINCZ A.L.: Disseminated Xanthosiderohistiocytosis (Xanthoma Disseminatum). Arch. Derm. 82: 171, 1960.
- HAMBRICK G.W. y UGEL A.R.: Juvenile xanthogranuloma. Arch. Derm. 97: 227, 1968.
- HAMILTON R.L., HAVEL R.J., KANE J.P., BLAUROCK A.E. y SATA T.: Cholestasis: lamellar structure of the abnormal human serum lipoprotein. Science 172: 475, 1971.
- HAMILTON W.C., RAMSEY P.L., HANSON S.M. y SCHIFF D.C.: Osseous xanthoma and multiple hand tumours as a complication of hiperlipidemia. J. Bone Joint Surg. 57: 551, 1975.
- HAMMAR H.: Generalized plane xanthomas and monoclonal IgG. Acta Dermovener. 54: 77, 1974.
- HAQQANI M.T. y HUNTER R.D.: Normolipemic plane xanthoma and histiocytic lymphoma. Arch. Derm. 112: 1470, 1976.
- HARKIN J.C. y REED R.J.: Tumors of the peripheral nervous system. Armed Forces Institute of Pathology. Washington 1969, pag. 43.
- HASEGAWA T. y UYEDA K.: Ultrastructure of xanthelama palpebrarum as revealed by freeze etching techniques. Arch. Derm. Forsch. 248: 347, 1974.

HASHIMOTO K. y PRITZKER M.S.: Electron microscopic study of reticulohistiocytoma. Arch. Derm. 107: 263, 1973.

HAVEL R.J., KENE J.P., BALASSE E.O., SEGEL N. y BASSO L.V.: Splanchnic metabolism on free fatty acids and production of triglycerides of very low density lipoproteins in normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic humans, J. Clin. invest. 49: 2017, 1970.

HEDGES C.C.J.: Nevoxanthoendothelioma of the eye treated with superficial X-ray therapy. Am. J. Ophth. 47: 683, 1959.

HELWIG E.B. y HACKNEY V.C.: Juvenile xanthogranuloma (naevo-xanthoendothelioma). Amer. J. Path. 30: 625, 1954.

HERRMANN G.R.: Hiperlipoproteinemias in the prematurely aged. Geriatrics 25: 113, 1970.

HERS, H.G. y van HOOFF F.: Genetic abnormalities of lysosomas. En: "Lysosomas in biology and Pathology". vol. II, Ed. J.T. Dingle y H. B. Fell, Amsterdam 1969, pag. 19. (North Holland Publ.).

HIRSCHBERG J.: Ein Fall von Hornhauttumor nebst multiplen Hautgeschwülsten von gleicher Structur (Fibroma Lipomatodes). Arch. Augenheilk. 4: 63, 1874.

HOLLANDER W. y CHOBANIAN A.V.: Comparative effects of d-thyroxin and ethyl-pchloro-phenoxyisobutyrate on body cholesterol metabolism in man. Circulation 33: 18, 1965.

HORSFALL F. y SMITH W.: Hand-Schüller-Christian disease. Quart. J. Med. 6: 37, 1935.

HOVIG T. GJONE E.: Ultrastructural aspects of familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. Nutr. Metabol. 15: 89, 1973.

HOWELL F.V y RICK G.M.: Verruciform Xanthoma. Arch. Derm. 111: 1666, 1975.

HRUBAN Z. SWIFT H. y SLESERS A.: Effect of triparanol and diethanolamine on the fine structure of hepatocytes and pancreatic acinar cells. Lab. invest. 14: 1652, 1965.

HUNTER J.A.A., MORLEY W.N., y GRANT PETERKIN G.A.: Xanthomatosis secondary to lymphoedema. Trans. St. John's Hosp. 56: 143, 1970.

HURIEZ Cl. DESMONDS S. y AGACHE P.: Naevus-xantho-endothéliome á gros nodules du nourrisson-localisations testiculaires. Bull. Soc. Fr. Derm. 74: 28, 1967.

- IMAEDA T.: Electron microscopic study of xanthoma cells. J. Invest. Derm. 34: 331, 1960.
- ILLIG R. y FANCONI G.: Die benigne disseminierte Reticuloendotheliose der Haut im Kleinkindesalter. Ann. Paediat 199: 47, 1962.
- ISSELBACHER K.J., SCHEIG R., PLOTKIN G.R. y CAULFIELD J.B.: Congenital beta-lipoprotein deficiency: hereditary disorder involving defect in absorption and transport of lipids. Medicine (Balt.) 43: 347, 1964.
- JACKSON G.T.: A remarkable case of xanthelasma. J. Cut. Genito-urin. dis. 8: 241, 1890.
- JACOBSEN C.D., GJONE E. y HOVIG T.: Sea-blue histiocyte in familial lecithin cholesterol acyltransferase deficiency. Scand. J. Haematol. 9: 106, 1972.
- JAMES M.P. y GOLD S.C.: Generalized plane xanthoma Br. J. Derm. 95 (supl. 14): 50, 1976.
- JAQUETI G., RODRIGUEZ PUCHOL J. y BALLESTEROS N.: Xantogranuloma juvenil (Nevoxantoendoteloma). Actas Dermosif. 55: 113, 1964.
- JAUSION H., ROUSSEL A. y BELLALOUNA A.: Curieuse évolution d'une xanthomatose éruptive avec diabète insipide. Bull. Soc. Fr. Derm. 61: 469, 1954.
- JAVDAN P., PITMAN E.R. y SCHWARTZ I.S.: Gastric xanthelasma: endoscopic recognition. Gastroenterology 67: 1006, 1974.
- JENSEN N.E., SABHARWAL S. y WALKER A.E.: Naevo-xantho-endothelioma and neurofibromatosis. Br. J. Derm. 85: 326, 1971.
- KALZ F., HOFFMAN M.M. y LAFRANCE A.: Xanthoma Disseminatum, clinical and laboratory observations over a ten year period. Dermatologica 140: 129, 1970.
- KAMETANI S.: Xanthoma of the stomach. Gastroenterol. Endosc. 5: 34, 1963.
- KAYDEN H.J., FRANKLIN E.C. y ROSENBERG B.: Interaction of myeloma gamma globulin with human beta-lipoprotein. Circulation 26: 659, 1962.
- KESSLER J.I., KNIFFEN J.C. y JONOWITZ H.D.: Lipoprotein lipase inhibition in hyperlipemia of acute alcoholic pancreatitis. New Engl. J. Med. 269: 943, 1963.

- KESSLER y LEDERER en "Advances in Automated Analysis-Technicon International Congress, 1970.
- KHACHADURIAN K. y KAWAHARA F.S.: Cholesterol synthesis by cultured fibroblasts: decreased feedback inhibition in familial hypercholesteremia. *J. Lab. clin. Med.* 83: 7, 1974.
- KHACHADURIAN A.K. y UTHMAN S.M.: Experiences with the homozygous cases of familial hypercholesterolemia. A report of 52 patients. *Nutr. Metabol.* 15: 132, 1973.
- KINT A.: Les manifestations cutanées de la maladie de Kahler. *Arch. Belg. Derm.* 17: 148, 1961.
- KLENK E.: Cerebrosides and gangliosides. Progress in the chemistry of Fats and other lipids. Ed. R.T. Holman Pergamon Press.
- KODAMA H., NAKAGAWA S. y TANIOKU R.: Plane xanthomatosis with anti-lipoprotein autoantibody. *Arch. Derm.* 105: 722, 1972.
- KOEBNER H.: Xanthoma multiplex Entwickelt aus Naevus vasculosus pigmentosus. *Vrtljahrschr f. Derm.* 15: 393, 1888.
- KURZROK y LIEB (1930), citados por Gajdos en "Les prostaglandines et leurs effets biologiques". *La presse Médicale* 76: 513, 1968.
- KYRIAKIDES E.C., PAUL B. y BALINT J.A.: Lipid accumulation and acid lipase deficiency in fibroblasts from a family with Wolman's disease, and their apparent conclusion in vitro. *J. Lab. Clin. Med.* 80: 810, 1972.
- LAJO A., GRACIA R., NAVARRO M., NISTAL M. y RABADAN B.: Enfermedad de Wolman en su forma aguda infantil. *An. Esp. Pediat.* 7: 438, 1974.
- LAMY M., ROYER P., FREZAL J. y REY J.: Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant. Masson et Cie., Paris 1968.
- LARREGUE M., BALAICH S., DELZANT O. y DEGOS R.: Xanthomatoleucémie du jeune enfant et maladie de Recklinghausen. *Ann. Derm. Syph.* 99: 373, 1972.
- LAURET Ph.: L'actualité du Naevoxantho-endothéliome de MacDonagh (Xanthogranulome juvénile). Thèse, Paris, 1968.
- LAZZARINI ROBERTSON Jr. A.: Acanthocytes and hypobetalipoproteinaemia. *Lancet* i: 882, 1973.

LEES R. S., y HATCH F.T.: Sharper separation of lipoprotein species by paper electrophoresis in albumin-containing buffer. J. lab. Clin. Med. 61: 518, 1963.

LEHNINGER A.L.: Bioquímica Ed. Omega. Barcelona, 1972.

LEMEUNIER A., BURRI P.H. y WEIBEL E.R.: Absence of acid phosphatase activity in specific endothelial organelles. Histochemie 20: 143, 1969.

LENNARD-JONES J.E.: Myelomatosis with lipaemia and xanthomata. Br. Med. J. 1: 781, 1960.

LEON, RUSH y TURRELL (1970), citados por A. Corominas Vilardell en: "Los lípidos, laboratorio y clínica". Ed. Toray, Barcelona 1973.

LEVER W.F.: Histopathology of the skin. Ed. J.B. Lippincott company, Philadelphia 1967.

LEVER W.F.: Hystiocitosis. Arch. Derm. 79: 608, 1959.

LEVY R.I. y FREDRICKSON D.S.: Nature of alpha lipoproteins in Tangier disease. Circulation 34 (supl. 3): 156, 1966.

LEVY R.I. y LANGER T.: Mechanisms involved in hyperlipidemia. Mod. Treatm. 6: 6, 1969.

LEWIS L.A., ROBERTSON Jr. A.L., MARS H. y WILLIAMS Jr. G. H.: Lipid and cytological abnormalities in familial hypobetalipoproteinemia. Circulation 34 (supl. 3): 19, 1966.

LIEBMAN S.D., CROCKER A.C. y GEISER C.F.: Corneal xanthomas in childhood. Arch. Ophthalm. 76: 221, 1966.

LINDESKOG G.R. y GUSTAFSON A.: Serum lipoprotein deficiency in diffuse "normolipemic" plane xanthoma. Arch. Derm. 106: 529, 1972.

LINDGREN F.T., ELLIOT H.A., y GOFMAN J.W.: The ultracentrifugal characterization and isolation of human blood lipids and lipoproteins with applications to the study of atherosclerosis. J. Physiol. Coll. Chem. 55: 80, 1951.

LOTTSFELDT F. y GOOD R.: Juvenile Xanthogranulome with pulmonary lesions. Pediatrics 33: 2333, 1964.

LOUSTE A. y PIGNOT M.: Un cas de xanthome tubéreux éruptif chez un enfant. Bull. Soc. Fr. Derm. 28: 1144, 1931.

LOWDEN J.A., BARSON A.J. y WENTWORTH P.: Wolman's disease: a microscopic and biochemical study showing accumulation of ceroid and esterified cholesterol. *Can. Med. Ass. J.* 102: 402, 1970.

LUSE S.: The fine structure of the brain and other organs in Niemann-Pick disease. En: "Inborn disorders of sphingolipid metabolism. Ed. S.M. Aronson y B.W. Volk. Academic Press. New York, 1967, pag. 93.

LYLE W.H., LEONARD B.J. BOWDEN W.E. y MILLER D.G: Normocholesterolemic xanthomatosis: report of a case with myocardial fibrosis and myelosclerosis. *Ann. Intern. Med.* 53: 1260, 1960.

LYNCH P.J. y WINKELMANN R.K.: Generalized plane xanthoma and systemic disease. *Arch. Derm.* 93: 639, 1966.

MacDONAGH J.E.R.: A contribution to our knowledge of the naevoxantho-endotheliomata. *Br. J. Derm.* 24: 85, 1912.

MacDONAGH J.E.R.: Pictures and sections from a case of spontaneous disappearance of an endothelioma (Naevo-xanthoma). *Br. J. Derm.* 21: 254, 1909.

MACHEBOEUF (1929), citado por Fleischmajer, en *Arch. Derm.* 110: 43, 1974.

MACKENZIE S.: Two cases of congenital xanthelasma. *Trans. Path. Soc. London* 33: 370, 1882.

MAIZE J.C., AHMED A.R. y PROVOST T.T.: Xanthoma Disseminatum and multiple myeloma. *Arch. Derm.* 110: 758, 1974.

MAMOU H, CARTEAUD A. y LUMBROSO A.: Diabète insipide et xanthomes disséminés. *Sem. Hop. Paris* 29: 1311, 1953.

MARAGOUDAKIS M.E.: On the mode of action of lipid-lowering agents II. In vitro inhibition of acetyl CoA carbonylase by a hypolipidemic drug. *Biochemistry* 9: 413, 1970.

MARIEN K.J.C. y SMEENK G.: Plane xanthomata associated with multiple myeloma and hyperlipoproteinaemia. *Br. J. Derm.* 93: 407, 1975.

MARKS R. y WILSON-JONES E.: Sensitivity and secondary plane xanthoma. *Br. J. Derm.* 85: 297, 1971.

- MARSHALL W.C., OCKERDEN B.G., FOSBROOKE A.S. y CUMING J.N.: Wolman's disease: a rare lipidosis with adrenal calcification. Arch. Dis. Child. 44: 331, 1969.
- MARTEN R.A. y SARKANY I.: Naevoxanthoendothelioma with pigmentary abnormalities. Br. J. Derm. 72: 308, 1960.
- MATSUDA H. y SUGIURA S.: Ultrastructure of "tubular body" in the endothelial cells of the ocular blood vessels. Invest. Ophthalm. 9: 919, 1970.
- MEEHMAN F.O. y CAHALANE S.F.: Spontaneous resolution of histiocytosis X. Arch. Derm. 96: 532, 1967.
- MENKES J.H., SCHIMSCHOCK J.R. t SWANSON P.D.: Cerebrotendinous xanthomatosis. The storage of cholestanol within de nervous system. Arch. Neurol. 19: 47, 1968.
- MERCADAL PEYRI J., SANS MASCARO J., BASSAS GRAU M., de MARTIN GASSO C., y MERCADAL PEYRI J.O.: Nevoxantoendotelioma. Actas Dermosif. 57: 313, 1966.
- MEYNADIER J., BALDET B., GUILHOU J.J. y MALBOSC S.: Xantho-granulome de l'adulte. Soc. Fr. Derm. et Syph. (Séance del 11 de diciembre de 1976). Toulouse.
- MICHALECH, citado por Corominas Vilardell en "Los lípidos". Ed. Toray, Barcelona 1973.
- MILLARD L.G.: Generalized plane xanthoma with macroglobulinemia. Proc. Roy. Soc. Med. 66: 325, 1973.
- MINKOWITZ S., FRIEMAN F. y HENNIGER G.: Xantogranulome of the ovary. Path. 80: 209, 1965.
- MIZUOKA S.: Clinical and endoscopic studies on xanthomatosis of the stomach. Bull. Osaka Med. Sch. 15: 46, 1969.
- MONTGOMERY G. y OSTERBERG A.E.: Correlation of clinical, histopathologic and chemical studies of cutaneous xanthoma. Arch. Derm. 37: 373, 1938.
- MOSCHELLA S.: Plane xanthomatosis associated with myelomatosis. Arch. Derm. 101: 683, 1970.
- MULLER W.: Generalisierte plane xanthomatosis bei Paraprotéinämie Derm. Wochem. 146: 89, 1962.

- NAVARRO Ch.: Xanthogranulome Juvénile. Tesis Burdeaux, 1969.
- NESTEL P.J., HIRSCH E.Z. y CUOZENS E.A.: The effect of chlorophenoxyisobutyric acid and ethinyl estradiol on cholesterol turnover. *J. clin. Invest.* 44: 891, 1965.
- NEUFELD A.H., MORTON H.S. y HALPENNY G.W.: Myelomatosis with xanthomatosis multiforme. *Canad. Med. Ass. J.*: 91: 374, 1964.
- NEWELL F.W.: Nevoxanthoendothelioma with ocular involvement. *Arch. Ophthalm.* 58: 321, 1957.
- NICOLAIDES N.: Skin lipids IV *J. Amer. Oil Chem. Soc.* 42: 708, 1965.
- NIKKILA E.A. y ARO A.: Family study of serum lipids and lipoproteins in coronary heart disease. *Lancet* i: 954, 1973.
- NOGUER DEBRAY S.: Xantomatosis. *Actas Dermosif.* 54: 165, 1963.
- NOLD F.: Systématisierte grossknotige naevo-xantho-endothéliome. *Arch. Klin. u Exp. Derm.* 208: 601, 1959.
- NOMLAND R.: Naevo-xantho-endothelioma: a benign xanthomatous disease of infants and children. *J. Invest. Derm.* 22: 207, 1954.
- NORUM K.R.: The enzymology of cholesterol esterification. *Scand. J. clin. lab. invest.* 33: supl. 137: 7, 1974.
- NORUM K.R. y GJONE E.: Familial plasma lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: biochemical study of a new inborn error of metabolism. *Scand. J. clin. lab. invest.* 20: 231, 1967.
- OKISAKA S., ONO H. e ISAMU A.: A case of neurofibromatosis with juvenile xanthogranuloma and congenital glaucoma. *Folia Ophtalm. Jap.* 21: 273, 1970.
- OLMOS L., LAUGIER P.: La pigmentación cutánea en la amiodarona. Estudio ultrastructural. *Med. cut. I.L.A.* 2: 447, 1974.
- PARKER F. y ODLAND G.F.: Electron microscopic similarities between experimental xanthomas and human eruptive xanthomas. *J. Invest. Derm.* 52: 136, 1969.
- PARKER F. y ODLAND G.F.: Experimental xanthoma. A correlative biochemical, histologic, histochemical and electron microscopic study. *Am. J. Pathol.* 53: 537, 1968.

PARKER F. y SHORT J.M.: Xanthomatosis associated with hyperlipoproteinemia. *J. Invest. Derm.* 55: 71, 1970.

PARRA C.A. y PIZZI N.: Xanthomas around follicles. *Arch. Derm.* 107: 629, 1973.

PATRICK A.D. y LAKE B.D.: Deficiency of an acid lipase in Wolman's disease. *Nature* 222: 1067, 1969.

PEDACE F.J. y WINKELMANN R.K.: Xanthelasma palpebratum. *J. Amer. Med. Ass.* 193: 893, 1965.

PERROT H., THIVOLET J., HERMIER C y ORTONNE M.J-P.: Xanthoma disseminatum aspect ultrastructural d'histiocytosis X. *Bull. Soc. Fr. Derm.* 79: 674, 1971. XANTO

PEYRI ROCAMORA J.: Notas de contribución al conocimiento patogénico del xantoma. *Actas Dermosif.* 13: 47, 1921.

PFAHL F., ROUFFY J., PUISSANT A. y DUPERRAT B.: Hyperlipoprotéinémie et psoriasis. *Ann. Derm. Syph.* 103: 588, 1976.

PICARD J., VEISSIERE D.: Abnormal serum lipoprotein in cholestasis: identification and isolation. *Clin. chim. Acta* 30: 149, 1970.

PICK L. y PINKUS F.: Ueber doppenbrechende Substanz in Haut-tumoren, ein Beitrag zur Kenntnis der Xanthome. *Monatsch. f. prakt. Derm.* 5: 46, 1908.

PIERINI L.E. y BORDA J.M.: Xantomas cutáneos. *Arch. Argent. Derm.* 5: 125, 1955.

PIETER KARK R.A., BLASS J.P. y BAKER L.: Accumulations of phytanic acid in Refsum disease. *Lacet* ii: 1140, 1969.

PIÑOL AGUADE J.: Citodiagnóstico de los tumores y reticulosis de la piel. Ed. Syntex Ibérica, Barcelona 1973.

PIÑOL AGUADE J., CASTELLS A. y GRIMALT F.: Nevo-xanthoendotelioma con afectación ocular y síntomas de enfermedad de Recklinghausen. *Actas Dermosif.* 58: 285, 1967.

PIÑOL AGUADE J., FERRANDO J., BONBI J.A., CASTEL T., LECHA M., FERRANDIZ C. y FONTARNAU R.: Melanoma desmoplástico. *Med. Cut. I.L.A.* (en prensa) 1977.

PIÑOL AGUADE J., FERRANDO J., TOMAS J.M., MIERAS C. y PEYRI J.: Necropsy and ultrastructural findings in histiocytic medullary reticulosis. *Br. J. Derm.* 95: 35, 1976.

- PIÑOL AGUADE J., LECHA M., ESTRACH T., CASTELLS RODELLAS A., CASTEL T., MIERAS C., PALOU J., BALLESTA T. y TOMAS J.M.: Dermatitis lumínica crónica. Sus relaciones con el reticuloide actínico, el eczema fotosensible y las "reacciones persistentes a la luz" Med. Cut. I.L.A. 2: 333, 1974.
- PIÑOL AGUADE J., MASCARO J.M., ROMAGUERA C. y LECHA M.: Xanthoma Disseminatum avec lésions osseuses. Bull. Soc. Fr. Derm. 76: 555, 1969.
- PIROZZI D.J. y GROSS P.R.: Perifollicular Xanthomatosis. Arch. Derm. 104: 431, 1971.
- POENSGEN A.: Xanthoma multiplex. Virchow's Arch. f. Path. Anat. 41: 465, 1883.
- POLANO M.K.: Die xanthelasmatosen der haut. Arch. f. Derm. Syph. 181: 139, 1940.
- POLANO M.K., BAES H., HULSMANS H.A.M., QUERIDO A., PRIES C. y VAN GENT C.M.: Xanthomata in primary hyperlipoproteinemia. Arch. Derm. 100: 387, 1969.
- POLANO M.K. y PRINS F.J.: Lymphangiectasien und sekundäre xanthomatosis. Der Hautarzt 16: 86, 1965.
- POLONOVSKI M.: Biochemie Medicale, fasc. II Enzymes et metabolisme. Masson et Cie. París, 1969.
- PONS S. y ABULAFIA J.: Enfermedad de Illig-Fanconi. Med. cutánea 6: 177, 1972.
- POSSICK P.: Plasma cell dyscrasia (monoclonal gammopathy) associated with diffuse normolipemic plane xanthomatosis; Basal cell epitheliomatosis. Arch. Derm. 100: 252, 1969.
- PREUD'HOMME L. y FLANDRIN G.: Identification by peroxidase staining of monocytes in surface immunofluorescence test. J. Immunol. 113: 1650, 1974.
- QUEYRAT L. y LAROCHE G.: Xanthome plan généralisé. Bull. Soc. Fr. Derm. 27: 208, 1920.
- RAPPAPORT F. y EICHHORN F.: Sulfosalicylic acid as a substitute for paratoluene sulfonic acid. A, In the estimation of cholesterol. B, In the diagnostic test for systemic Lupus Erythematosus. Clin. Chim. Acta 5: 161, 1960.
- RAS M.R., FRISON J.C., RUBIES-PRAT J., MASDEU S. y BACARDI R.: The effect of heparin on serum lipoprotein-X. Clin. Chim. Acta (en prensa).

- RAYER P. F.O. *Traité théorique et pratique des Maladies de la peau. Avec un Atlas.* 2^a Ed. III vol. J.-B Bailliére et fils, Paris 1835.
- REBOLLAR MESA J.: Hiperlipoproteinemia tipo V *Rev. Clin. Esp.* 128: 271, 1973.
- REINERTSON R.P. y WHEATLEY V.R.: Studies on the chemical composition of human epidermal lipids. *J. Invest. Derm.* 32: 49, 1959.
- REVEL J.P., ITO S. y FAWCETT D.W.: Electron micrographs of myelin figures of phospholipid simulating intracellular membranes. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 4: 495, 1958.
- REYNES M. KALIFAT R. y DIEBOLD J.: Etude ultrastructurale des histiocytes bleu marine dans une lipídose splénique idiopathique avec surcharge en céroïdes. *Virchows Arch. Path. Pathol. Anat.* 360: 349, 1973.
- REYNOLDS E.S.: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.* 17: 20, 1963.
- RHODES J.: A case of Xanthoma Multiplex with interesting throat complications. *Laryngoscope* 16: 801, 1906.
- RICHARDSON K. C., JARETT L. y FINKE E. H.: Embedding in epoxy resins for ultrathin sectioning in electron microscopy *Stain Technol.* 35: 313, 1960.
- RIESEN W., NOSEDA G. y BUTLER R.: Human myeloma proteins which bind beta-lipoproteins. En: *Protides of the biological fluids. Proc. 19th Colloquim, Bruges 1971.* Pergamon, Oxford.
- RODRIGUEZ J. y ACKERMAN A.B.: Xanthogranuloma in adults. *Arch. Derm.* 112: 43, 1976.
- ROOK A., WILKINSON D.S. y EBLING F.J.G.: *Textbook of Dermatology.* Blackwell Scientific Publications, 2^o Ed. Oxford 1972.
- ROSENTHAL y BRAUNISH (1921), citados por Pierini y Borda en *Arch. Argent. Derm.* 5: 125, 1955.
- ROYER P., BLONDET C. y GUIHARD J.: Xantholeucemie du nourrisson et eurofibromatose de Recklinghausen. *Ann. Pédiatrie* 34: 1504, 1958.
- RUIZ MALDONADO y cols. VIII Congreso Ibero-Latino-Americano de Dermatología. San Salvador, noviembre-diciembre 1975.
- RYAN W.G. y SCHWARTZ T.B.: The dynamics of triglyceride turnover effects of atomid-S. *J. Lab. clin. Med.* 64: 1001, 1964.

RYWLIN A.M., LOPEZ GOMEZ A., TACHMES P. y PARDO V.: Ceroid histiocytosis of the spleen in hyperlipemia. Am. J. Clin. Path. 56: 572, 1971.

SABATER TOBELLA J.: Lipoproteinas plasmáticas y dislipemias. Med. Clínica 58: 529, 1972.

SAINZ de AJA: Un caso de xantoma de pliegues. Actas Dermosif. 15: 158, 1923.

SALEN G.: Clolestanol deposition in cerebrotendinous xanthomatosis. Ann. Intern med. 75: 843, 1971.

SALEN G. y GRUNDY S.M.: The metabolism of cholestanol, cholesterol and bile acids in cerebrotendinous xanthomatosis. J. Clin. Invest. 52: 1822, 1973.

SALEN G., y POLITO A.: Biosynthesis of 5-alfa-cholestan-3-beta-ol in cerebrotendinous xanthomatosis. J. Clin. invest. 51: 134, 1972.

SALT (1960), citado por Cruz Hernández en "Pediatria" Ed. Romargraf, Barcelona, pág. 520, 1976.

SAMUELS S., GONATAS N.K. y WEISS M.: Chemical and ultrastructural comparison of synthetic and pathologic membrane system. J. Cell. Biol. 21: 148, 1964.

SANCHEZ COVISA J. y PINEDA J.: Un caso de xantoma tuberoso. Actas Dermosif. 16: 69, 1924.

SANCHEZ COZAR B.: Xantoma tuberoso. Actas Dermosif. 27: 565, 1934.

SANCHEZ PEDREÑO J.: Xantomas hipercolesterinémicos y muerte súbita. Actas Dermosif. 60: 411, 1969.

SANDBANK M.: Gross-striated banded structure in cutaneous leishmaniasis. Br. J. Derm. 96: 653, 1977.

SANDERS T.E.: Intraocular juvenile xanthogranuloma (nevooxantho-endothelioma). Amer. J. Ophtalm. Otolaryng. 69: 458, 1965.

SANZ de GRADO: Un caso de xantoma. Actas Dermosif. 12: 8, 1920.

SAPEROV V.H. y SURKOVA F.M.: A case of Hand-Schuller-Christian disease with extensive xanthomatous affection of the skin. Vestn. Derm. Vener. 42: 7, 1968.

- SAVIN R.C.: Hyperglobulinemic purpura terminating in myeloma hyperlipemia and xanthomatosis. Arch. Derm. 92: 679, 1965.
- SCHAISSON G., WEISGERBER C., SELIGMANN M. y BERNARD J.: Les leucémies myélomonocitaires avec xanthomes. Nouv. Rev. Fr. Hémat. 10: 284, 1970.
- SCHIMSCHOCK J.R., ALVORD E. C. Jr. y SWANSON P.D.: Cerebrotendinous xanthomatosis. Clinical and pathological studies. Arch. Neurol. 18: 688, 1968.
- SCHNEIDER C.: Über eine eigenartige Hirnerkrankung (vasculäre Lipoidose). Allg. Ztschr. Psychiat. 104:144, 1936.
- SCHREINER A., HOPEN G. y SKREDE S.: Cerebrotendinous xanthomatosis (Cholestanolosis). Acta Neurol. Scand. 51: 405, 1975.
- SCHWARTZMAN E. y ELKAN W.: Xantogranulomatosis of colon causing obstruction. J. Int. Coll. Sur. 24: 144, 1955.
- SCOTT P.J. y WINTERBOURN C.C.: Low-density lipoprotein accumulation in actively growing xanthomas. J. Atheroscler. Res. 7: 207, 1967.
- SEIDEL D.: Advances in lipoprotein research. Nutr. Metabol. 15: 9, 1973.
- SEIDEL D.: A new immunochemical technique for a rapid semi-quantitative determination of the abnormal lipoprotein (LP-X) characterizing cholestasis. Clin. chim. Acta 31: 225, 1971.
- SEIDEL D., ALAUPOVIC P., FURMAN R.H. y McCONATHY W.J.: A lipoprotein characterizing obstructive jaundice II. Isolation and characterization of the protein moieties of low density lipoproteins. J. Clin. Invest. 49: 2396, 1970.
- SENDRAIL M. y BAZEX A.: Contribution a l'étude clinique et anatomopathologique des lipoidosis cutanées. Ann. Derm. Syph. 8 (1): 166, 1941.
- SENEAR F.E. y CARO M.R.: Nevo-xantho-endothelioma or juvenile xanthoma. Arch. Derm. 34: 195, 1936.
- SETOGUCHI T., SALEN G., TINT G.S. y MOSBACH E.H.: A biochemical abnormality in cerebrotendinous xanthomatosis. J. Clin. Invest. 53: 1393, 1974.
- SHAFFER (1971), citado por Howell y Rick en Arch. Derm. 111: 1666, 1975.
- SHELLEY W.B. y RAWNSLEY H.M.: Plasma cell granulomas in non-lipemic xanthomatosis: apparent induction by indomethacin. Acta Dermatvener. (Stockholm) 55: 489, 1975.

SHULMAN R.S., BHATTACHARYYA A.K., CONNOR W.E. y FREDRICKSON D.S.: Beta-sitosterolemia and xantomatosis. *New. Engl. J. Med.* 294: 482. 1976.

SIBULKIN D. y OLICHNEY J.J.: Juvenile xanthogranuloma in a patient with Niemann-Pick disease. *Arch. Derm.* 108: 829, 1973.

SICILIA F.: Un caso de xantoma plano tuberoso de tendencia simétrica y a la generalización. *Actas Dermosif.* 6: 319, 1914.

SICILIA: Un caso de xantoma plano. *Actas Dermosif.* 45: 68, 1953.

SIEGEL A y LOSCHER E.F.: Non-identity of the α -granules of human blood platelets with typical lysosomes. *Nature, Lond.* 215: 745, 1967.

SIEMENS H.W.: Zur Kenntnis der Xanthome. *Arch. F. Derm.* 136: 159, 1921.

SILINKOWA-MALKOVA E.: Unusual roentgenological manifestation of xanthoma disseminatum. *Cesk. radiol.* 26: 217, 1972.

SILVEIRA N.P.A., MENDES N.F. y TOLNAY MARINA E.E.: Tissue localization of two populations of human lymphocytes distinguished by membrane receptors. *J. Immunol.* 108: 1456, 1972.

SMITH E.B., y SLATER R.S.: Relationship between plasma lipids and arterial tissue lipids. *Nutr. Metabol.* 15: 17, 1973.

SOLER-ARGILAGA C.: Hiperlipoproteinemias. *Med. Clínica* 59: 56, 1972.

SORENSEN citado por Culling C.F.A. en: *Handbook of histopathological techniques* (ed. por Butterworth Co.,) Londres 1963.

SOURREIL P., BEYLOT C., LASSERRE F., IZQUIERDO A. y FRUCHARD J.: Maladie de Recklinghausen familiale y naevo-xantho-endothéliomes. *Bull. Soc. Fr. Derm.* 73: 66, 1966.

SOURREIL P., BEYLOT C., NAVARRO M., JULIEN B e IZQUIERDO A.: Xanthogranulome juvénile chez un enfant présentant une maladie de Recklinghausen. *Bull. Soc. Fr. Derm.* 76: 211. 1969.

SPILLMAN L. y WATRIN J.: Lesions histologiques dans un cas de xanthome papuleux généralisé. *Bull. Soc. Fr. Derm.* 26: 308, 1919.

STARZL T.E., CHASE H.P., PUTMAN Ch.W. y PORTER K.A.: Postcaval shunt in hyperlipoproteinaemia. *Lancet* ii: 940, 1973.

STEBBENS W.E. y LUDATSCHER R.M.: Fine structure of senile angiomas of human skin. *Angiology* 19: 581, 1968.

STEVANOVIC D., LALEVIC B. y MAJCAN D.: Xanthomes disséminés. Une forme cutanée de la maladie de Hand-Schüller-Christian. *Journées Dermatologiques de Paris* (9 y 10 de marzo 1977). Soc. Fr. Derm. Syph.

STEWART W.K. y FINN O.A.: Flat cutaneous xanthomatosis. *Arch. Derm.* 82: 1, 1960.

STICKLER G.B. y PINKEL D.: Reticuloendoteliosis complicated by xanthomatous biliary cirrhosis. report of a case. *Gastroenterology* 36: 702, 1959.

STOECKENIUS W.: The molecular structure of lipid-water systems and cell membrane models studied with the electron microscope. En: "The interpretation of ultrastructure. Ed. R.J.C. Harris. Academic Press, New York, 1962, pag. 349.

SUMMERLY R., YARDLEY H.J., RAYMOND M., TABIOWO A. e ILBERTON E.: The lipid composition of sebaceous glands as a reflection of gland size. *Br. J. Derm.* 94: 45, 1976.

SUZUKI K., RAPIN I., SUZUKI Y. e ISHII N.: Juvenile Gm₂ - gangliosidosis *Neurology Minn.* 20: 190, 1970.

SVENNERHOLM L.: The gangliosidosis. *J. Lipid Res.* 5: 145, 1964.

TATE B.C.: Cutaneous Xanthomata associated with intermittent Diabetes Insipidus. *Proc. Roy. Soc. Med.* 26: 1546, 1932.

TCHISTIAKOFF M.A.: Xanthoma multiplex in an infant. *Bolnitchniai Gazeta Botkina* 29: 230, 1890.

TERRY R.D. y WEISS M.: Studies in Tay-Sachs disease. II. Ultrastructure of the cerebrum. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 22: 18, 1963.

THANNHAUSER S.J.: *Lipidoses*, 2^a Ed. Oxford Medical Publications, 1950.

THANNHAUSER S.J.: *Lipidoses*, (caso n° 33: An atypical case of disseminated xanthoma. Diffuse orange-yellow flat lesion covering almost entire body). 2^a Ed. Oxford Medical Publications, 1950.

THANNHAUSER S.J. y MAGENDANTZ H.: The different clinical groups of xanthomatous diseases, a clinical physiological study of 22 cases. *Ann. Int. Med.* 11: 1662, 1938.

- THELANDER H.E.: Leukaemia xanthomatosis. Amer. J. Dis. Child 88: 43, 1954.
- THELANDER H.E., GRANE J.J. y LANMANN J.T.: Xanthomatosis. J. Pediat. 34: 490, 1949.
- THIERS H., FAYOLLE J., MOULIN G. y LAURENT J.: Xanthomes cicatriciels secondaires d'un mycosis fongoide. Bull. Soc. Fr. Derm. 76: 875, 1969.
- THOMPSON G.R. y GOTTO A.M. Jr.: Ileal bypass in the treatment of the hyperlipoproteinaemia. Lancet ii: 35, 1973.
- THOMSON J.A.: Xanthelasma associated with thyrotoxicosis. J. Clin. Endocrinology 25: 758, 1966.
- TOUJAS L., JUIF J.G., CUSSAC y., PORTE A. y PLATT E.: Sur les modifications ultrastructurales du foie dans un cas de maladie de Gaucher. Ann. Anat. Path. 11: 101, 1966.
- TOURAINÉ R., ROUJEAU J.C., REVUZ J., BUSSONE A. y WECHSLER J.: Xanthoma disseminatum. Journées Dermatologiques de París 12 y 13 mars. 1975.
- TOURAINÉ R., SEDEL D., REVUZ J., WECHSLER J. y TULLIEZ M.: Histiocytose. Soc. Fr. Derm. Syph. Reunión de mars. de París, 1974.
- TREPAT L., VAZQUEZ J.R., ABULAFIA J., VALENTE H. y ESKENAZI J.: Histiocytosis X. Disparidad evolutiva de dos observaciones en la primera infancia. Vinculaciones con la reticulosis benigna diseminada de la piel del niño. Arch. Argent. Derm. 17: 69, 1967.
- TSCHISTJAKOFF M.A.: Xanthoma multiplex. Protok. Russ. sif. i dermat. 6: 26, 1891.
- TURNER A., DAVIDSON J. y WHITE A.: Xanthomatosis: some aspects of its blood chemistry and pathology, Edinburgh M.J. 32: 153, 1925.
- TURPIN y GENNES, citados por Pfahl y cols. en Ann. Derm. Syph. 103: 588, 1976.
- UMBERT P., LARREGUE M., DUPERRAT B., PUISSANT A. y GAULIER A.: La xantoleucemia del niño, xantomas normolipémicos y síndrome proliferativo mielomonocitario. VIII Reunión anual de Dermatología de Madrid (Prof. Gómez-Orbaneja) Abril 1973.

VANDEKERCKHOVE M.: Xanthomata disseminata met neiging not spontane involutie. Arch. Belg. Derm. 22: 133, 1966.

VERMEER B.J. y POLANO M.K.: A case of Xanthomatosis and Hyperlipoproteinemia type V probably induced by overdosage of insulin. Dermatologica: 15: 43, 1975.

de VINCENTIIS (1883), citado por Braun-Falco en Nutr. Metabol. 15: 68, 1973.

de VILLEZ R.L. y LIMMER B.L.: Juvenile xanthogranuloma and urticaria pigmentosa. Arch. Derm. 111: 365, 1975.

VINDITTI D.: Una rara lipoidosi di interesse ortopedico. Forma cerebrotendinea della colesterinosis generalizzata. Chir. Organi. Mov. 34: 429, 1950.

VIRCHOW R.: Ueber Xanthelasma multiplex. Virchow's Arch f. Path. Anat. 52: 504, 1871.

VITCHOW R.: II. Die pathologischen pigmente. Arch. Path. Anat. 1: 379, 1857.

VITELLI A., MARTINI P.F., PIANCINO G. y SAVIANI A.: Separation chromatographique des fractions phospholipidiques du serum et analyse de leur composition en acides gras. Rev. Fr. études clin. et biol. 13: 375, 1968.

VITELLI A., MATINI P.F., PIANCINO G., SAVIANI A. y MOLINO G.: Determinazione Gas-cromatografica degli acidi grassi dei fosfatidi sierici separati mediante la cromatografia se strato sottile. Boll. Spc. Sta. Bioli. Sper. 40: 669, 1964.

du VIVIER A., WITHAM K.M. y FEIWEL M.: Xanthoma Disseminatum. Proc. Roy. Soc. Med. 67: 441, 1974.

WAHLEFED, en H.U. Beymeyer: "Methodem der enzynatischen Analyse", 3° ed., tomo II, Verlag Chemie, Weinheim 1974.

WALDORF D.S., LEVY R.I. y FREDRICKSON D.S.: Cutaneous cholesterol ester deposition in Tangier disease. Arch. Derm. 95: 161, 1967.

WALKER A.E. y SNEDDON I.B.: Skin xanthoma following erythroderma. Br. J. Derm. 80: 580, 1968.

WALTON K.W.: Atherosclerosis of heart valves and the formation of the corneal arcus as models for the study of atherosclerosis. Nutr. Metabol. 15: 37, 1973.

WALTON R.W., SCOTT P.J. y DYKES P.W.: The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. II-Alterations of the metabolism and turnover of ^{131}I -low density lipoproteins in hypothyroidism. Clin. Sci. 29: 217, 1965.

WASSILEW S.W., ROHDE B. Th. y JANNER M.: Xanthome bei Normolipämie, bericht über einen Fall von Xanthoma disseminatum. Dermatologica 154: 168, 1977.

WEBSTER S., REISTER H. y HARMAN L.: Juvenile xanthogranuloma with extracutaneous lesions. A cas report and review of literature. Arch. Derm. 93: 71, 1966.

WEBER G. y PILGRIM M.: Contribution to the knowledge of normolipemic plane xanthomatosis. Br. J. Derm. 90: 465, 1974.

WEIBEL E.R. y Palade G.E.: New cytoplasmic components in arterial endothelia. J. Cell Biol. 23: 101, 1964.

WEIDMAN F.D. y SCHAFFER H.W.: Xanthoma of the skin and larynx associated with carcinoma of the stomach and a regressive xanthoma of the pons. Arch. Derm. 35: 767, 1937.

WEIDMAN F.D. y FREEMAN W.: Xanthoma tuberosus, two necropsies disclosing lesions of the nervous system and other tissues. Arch. Derm. 9: 149, 1924.

WEISGERBER C., SCHAISON G., CHAVELET F., SELIGMANN M. y BERNARD J.: Les leucémies myélo-monocytaires de l'enfant. Arch. Fr. Pédiat. 29: 11, 1972.

WHITE J.G. y CLAWSON G.G.: Blood cells and blood vessels. En: "Ultrastructure of normal and abnormal skin". Ed. A.S. Zelikson. Philadelphia 1967. pag. 261.

W.H.O. Memorandum: Classification hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Circulation 45: 501, 1972.

WILSON (1863), citado por Braun-Falco en Nutr. Metabol. 15: 68, 1973

WINKELMANN R.K. y BOURLOND A.: Xanthomatose disseminée atteinte extensive de la peau et des muqueuses. Arch. Belgues Derm. 21: 161, 1965.

WINKELMANN R.K. y WELBORN W.R.: Xanthome und maligne Retikulosen. Der. Hautarzt 20: 550, 1969.

WOLMAN M., STERK V.V., GATT S. y FRENKEL M.: Primary familial xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals. Pediatrics 28: 742, 1961.

WOOLLING K.R., JENKINS R.E. y DOBANP.A.: Localized xanthomas in lymphedema praecox JAMA 211: 1372, 1970.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Bull. Wld. Hlth. Org. 43: 891, 1970.

YOUNG E.P. y PATRICK A.D.: Deficiency of acid esterase in Wolman's disease. Arch. Dis. Child. 45: 664, 1970.

ZEMEL H., DEEKEN J., ASEL N. y PACKER J.: The ultrastructural features of normolipemic plane xanthoma. Arch. path. 89: 111, 1970.

ZILVERSMIT D.B Y DAVIS A.K.: Microdetermination of plasma phospholipids by trichloroacetic acid precipitation. J. Lab. Clin. Med. 35: 155, 1950.

ZOLLNER J. en: "Thin layer chromatography" de E. Stahl. Springer Verlag Berlín 1969.

ZOLLNER y KIRSCH(1962), citados por Corominas Vilardell en: "Los lípidos, laboratorio y clínica". Ed. Toray S.A., Barcelona 1973.



