

# 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](http://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](http://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](http://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



UNIVERSID D D BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA PROFESIONAL DE DERMATOLOGIA  
Y VENEREOLOGIA



D. ANTONIO CASTELLS RODELLAS, Profesor Agregado Numerario y Encargado de Cátedra y Director de la Escuela Profesional de Dermatología y Venereología de la Facultad de Medicina de Barcelona.

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral titulada "Xantomatosis. Contribución a su estudio mediante métodos clínicos, bioquímicos, cromatográficos, histológicos y ultraestructurales" ha sido realizada bajo mi dirección por D. Juan Ferrando Barberá y reúne a mi juicio méritos suficientes para que pueda ser leída durante el presente curso.

Barcelona, 15 de Septiembre de 1977



A mi esposa ESPERANZA  
A mi hijo DAVID

Con todo mi amor.

A mis padres JOSE y ROSA.

Que supieron guiar mis primeros pasos con inteligencia, de cisión y honestidad.

Al Profesor JOAQUIN PIÑOL AGUADE (q.e.p.d.)

Al Maestro que nos brindó generosamente sus conocimientos en sus mejores años, que nos alentó e inculcó su afán trabajador y su es píritu investigador.

Al Hombre que hasta en sus últimos momentos nos dió ejemplo de humildad, amor al prójimo y valor frente a la adversidad.

A él, quienes tanto le debemos en estos momentos de profundo dolor, dedicamos el fruto de nuestro trabajo.

AGRADECIMIENTO

Al Prof. A. COROMINAS VILARDELL, por su apoyo moral y material incondicionado, en la realización de los estudios bioquímicos y cromatográficos realizados en el Laboratorio Central de Bioquímica Clínica del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona que él dirigía.

Al Dr. J. A. BOMBI LATORRE, por su valiosa ayuda en la realización e interpretación del estudio ultraestructural. Asimismo, al Prof. D. RIBAS MUJAL, al poner a nuestra disposición el Servicio de Microscopía Electrónica de la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de esta Facultad.

A la Srta. MARIA CLAROS por su ayuda técnica en el estudio cromatográfico de lípidos tisulares.

A la Srta. MIKI ABRIL por la colaboración prestada en la realización de los estudios bioquímicos.

A D<sup>ña</sup>. CONCHITA VIDAL, biólogo, por su inestimable ayuda técnica en la preparación del material para el estudio ultraestructural.

A D<sup>ña</sup>. EULALIA CUSO, químico, por su asesoramiento en el estudio estadístico efectuado.

A todos los compañeros del Departamento de Dermatología y Venereología de la Facultad de Medicina, que de una manera u otra han hecho posible la realización de esta tesis.

Al Prof. A. CASTELLS RODELLAS, por aceptar el apadrinamiento de esta tesis en ausencia del Prof. PINOL.

### MOTIVO DE LA TESIS

Terminados mis estudios de la Licenciatura en Medicina y Cirugía en esta Facultad de Medicina de Barcelona (1970-71), inicié la Especialidad en la Cátedra y Escuela Profesional de Dermatología y Venereología que dirigía magistralmente el Profesor Joaquín Piñol Aguadé.

A los pocos meses de estar en su Servicio sentí rápidamente curiosidad por un tema que parecía estar postergado a que nadie le dedicara demasiada atención. Quizá fuera por la poca frecuencia con que veíamos a aquel tipo de enfermos o por lo poco que se conocía de dicho tema, lo cierto fue que mi interés y curiosidad por conocer la verdadera naturaleza de las Xantomatosis me llevó, sin lugar a dudas, a prestarle una atención fuera de lo corriente. Orientado por las indicaciones de mi maestro el Profesor Piñol me propuse estudiar, mediante todos los medios que me fuera posible, este apasionante capítulo de las Lipidosis y elaborar con ello mi Tesis Doctoral.



Las Xantomatosis son una parte del capítulo de las Lipidosis (enfermedades por alteraciones del metabolismo de los lípidos) que se caracterizan por presentar unas lesiones cutáneas peculiares que denominamos Xantomas. En estos últimos años han sido muchos los autores que han dedicado gran parte de su investigación al estudio de las Xantomatosis que cursan con alteraciones de los lípidos y lipoproteínas circulantes y que se conocen con el nombre de Hiperlipoproteinemias (FREDRICKSON, LEVY y LEES 1967, etc...). Sin embargo no han merecido igual trato un grupo de Xantomatosis normolipémicas, que incluye diferentes entidades clínico-nosológicas bien definidas con importantes repercusiones internas, que apenas son conocidas en los medios habituales, como se deduce de la escasa y a veces nula referencia a que hacen los textos de Medicina Interna e incluso los de Dermatología. A este segundo grupo de Xantomatosis hemos dedicado especialmente nuestra atención, sin omitir sin embargo el estudio análogo en los casos de Xantomatosis hiperlipoproteinémicas, aunque solo sea a título comparativo.

La rara incidencia de estas enfermedades en nuestro medio (1 caso de Xantomatosis hiperlipoproteinémica por cada 3000 enfermos dermatológicos y 1 caso de Xantomatosis normolipémica, excluyendo el Xantelasma palpebral, por cada 3500 aproximadamente), así como la escasez de trabajos dedicados a esta rama de la Dermatología, especialmente en España, fueron factores que sin duda contribuyeron a aumentar mi interés en un terreno que podía considerarse prácticamente virgen al investigador.

La posibilidad de aplicación de nuevas técnicas en bioquímica de lípidos y lipoproteínas circulantes, cromatografía de lípidos tisuales, y microscopía electrónica, para ampliar el nivel de conocimientos que ya nos brinda la clínica y la histología convencional, nos animó a emprender nuestro estudio en 28 pacientes seleccionados del Departamento de Dermatología de este Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, durante el transcurso de los años 1973 a 1977.

Los estudios practicados incluyen:

- 1.- Historia clínica y exploraciones cutáneas y sistémicas, orientadas según cada grupo clínico-nosológico de pacientes.
- 2.- Histología convencional y técnicas especiales de Histoquímica, según cada caso.

Aportando los siguientes métodos y técnicas:

- 3.- Estudio bioquímico de lípidos y lipoproteínas circulantes, con pruebas de sobrecarga grasa y ayuno prolongado y poder lipolítico del plasma heparinizado (PHLA), en las Xantomatosis hiperlipoproteiémicas.
- 4.- Estudio de lípidos tisuales con cromatografía en capa fina y densitometría, en:
  - casos de piel normal (patrón).
  - xantomas hiperlipémicos y normolipémicos.
- 5.- Microscopia electrónica de los xantomas.
- 6.- Técnicas especiales de Fotobiología y pruebas de Inmunidad retardada en algunos casos especiales en que se creyó necesario.

## I N D I C E

=====

	<u>Pág.</u>
DEDICATORIA . . . . .	I
AGRADECIMIENTO. . . . .	IV
MOTIVO DE LA TESIS. . . . .	V
INDICE . . . . .	VIII
<u>Capítulo 1º. BIOQUIMICA Y METABOLISMO DE LOS LIPI</u> <u>DOS</u> . . . . .	2
Concepto. . . . .	2
Clasificación. . . . .	2
Lípidos simples. . . . .	5
Glicéridos. . . . .	5
Estéridos. . . . .	7
Acidos biliares . . . . .	8
Lípidos complejos. . . . .	9
Glicerofosfolípidos . . . . .	10
Esfingolípidos. . . . .	12
Derivados de los lípidos . . . . .	15
Alcoholes. . . . .	15
Acidos grasos . . . . .	16
Prostaglandinas . . . . .	17
Sustancias asociadas a los lípidos . . . . .	18
Esteroides . . . . .	18
Isoprenoides . . . . .	18
Lipoproteínas. . . . .	21
Proteolípidos . . . . .	21
Metabolismo de los lípidos. . . . .	21
Digestión y adsorción intestinal. . . . .	21
Metabolismo de los ácidos grasos. . . . .	23
Metabolismo de los glicéridos. . . . .	24
Metabolismo de los fosfolípidos . . . . .	24
Metabolismo de los glucolípidos. . . . .	25
Regulación del metabolismo lipídico . . . . .	26
Metabolismo del colesterol. . . . .	26

	<u>Pág.</u>
<u>Capítulo II<sup>a</sup>. XANTOMATOSIS.</u> . . . . .	29
I. <u>Generalidades</u> . . . . .	29
Aspectos históricos . . . . .	29
Tipos de xantomas . . . . .	32
Histología . . . . .	34
Citología. . . . .	35
Clasificación . . . . .	35
II. <u>Xantomatosis dislipémicas.</u> . . . . .	37
Hiperlipoproteinemia tipo I . . . . .	37
Hiperlipoproteinemia tipo IIa . . . . .	39
Hiperliprproteinemia tipo IIb . . . . .	43
Hiperlipoproteinemia tipo III . . . . .	44
Hiperlipoproteinemia tipo IV. . . . .	45
Hiperlipoproteinemia tipo V . . . . .	47
Cirrosis biliar xantomatosa . . . . .	48
Hiperlipoproteinemias secundarias . . . . .	49
Apéndice: Hipolipoproteinopatías. . . . .	52
Déficit familiar de alfalipoproteína. . . . .	53
Déficit familiar de lecitín-colesterol-acyltransferasa. . . . .	53
A-betalipoproteinemia. . . . .	54
Hipolipoproteinopatías secundarias. . . . .	55
III. <u>Xantomatosis normolipémicas.</u> . . . . .	56
Xantelasma. . . . .	56
Xantoma verruciforme. . . . .	57
Xantoma gástrico. . . . .	58
Xanthoma disseminatum . . . . .	58
Xantogranuloma juvenil. . . . .	64
Xantoleucemia . . . . .	69
Xantoma plano diseminado. . . . .	71
Xantomizaciones. . . . .	76
Xantomatosis cerebrotendinosa . . . . .	80
Beta-sitosterolemia. . . . .	82

	<u>Pág.</u>
Enfermedad de Wolman. . . . .	83
Distrofia condrocorneal con xantomas. .	84
Xantomas en otras lipidosis sistémicas.	85
<u>Capítulo III<sup>a</sup>. MATERIAL Y METODO. . . . .</u>	87
Estudio clínico. . . . .	89
Estudios bioquímicos. . . . .	91
Estudios cromatográficos. . . . .	94
Estudios histológicos . . . . .	98
Estudios ultraestructurales . . . . .	99
Otras investigaciones . . . . .	100
<u>Capítulo IV<sup>a</sup>. RESULTADOS . . . . .</u>	104
Casos del n <sup>o</sup> 1 al 28. . . . .	104
Estudio cromatográfico de lípidos en piel normal . . . . .	230
Resumen del estudio cromatográfico de - los xantomas. . . . .	238
<u>Capítulo V<sup>a</sup>. COMENTARIO. . . . .</u>	241
Aspectos clínicos. . . . .	241
Aspectos bioquímicos . . . . .	247
Aspectos cromatográficos. . . . .	249
Aspectos histológicos. . . . .	256
Aspectos ultraestructurales. . . . .	261
Otras investigaciones. . . . .	270
Xantomatosis hiperlipoproteinélicas . .	271
Xantelasma palpebral. . . . .	272
Xanthoma disseminatum. . . . .	272
Xantogranuloma juvenil. . . . .	274
Xantoma plano diseminado. . . . .	275
<u>Capítulo VI<sup>a</sup>. CONCLUSIONES. . . . .</u>	278
<u>BIBLIOGRAFIA. . . . .</u>	282

**CAPITULO I**

## BIOQUIMICA Y METABOLISMO DE LOS LIPIDOS

### CONCEPTO

Los lípidos son un grupo de principios inmediatos que poseen C, H, O, N y ocasionalmente S y P. Se caracterizan por presentar las siguientes propiedades:

- 1) Ser insolubles en agua.
- 2) Ser solubles en los llamados disolventes de las grasas (ej. éter, cloroformo, benceno, tetracloruro de carbono).
- 3) En general son ésteres o amidas de ácidos grasos superiores con distintos alcoholes o aminoalcoholes.

Pueden ser sólidos o líquidos llamándose respectivamente grasas o aceites. Forman parte de la dieta y tienen un notable poder calorífico, acumulándose en el pániculo adiposo de los mamíferos formando sustancia de reserva metabólica. Algunos lípidos completos forman parte de estructuras del tejido nervioso, y otros unidos a proteínas forman las membranas celulares y las mitocondrias.

Sus funciones mas importantes las podríamos resumir de la siguiente manera.

- Fuente y reserva de energía para el organismo, en grado superior a los hidratos de carbono, por liberar en su combustión mas calorías por gramo que éstos (los hidratos de carbono liberan 4 calorías por gramo mientras que los lípidos liberan 9 calorías por gramo), y son almacenables en mucha mayor cantidad.
- Son sustancias de acción aislante y de soporte para el organismo en general y determinados órganos en particular.
- Forman parte del sustrato de determinadas estructuras celulares, como hemos indicado en el apartado anterior.

### CLASIFICACION

La mayoría de los autores clasifican los lípidos siguiendo en líneas generales el criterio propugnado por BLOOR.

En nuestro medio COROMINAS VILARDELL (1973) (Tabla I), y GRAS (1971) (Tabla II) ofrecen la siguiente clasificación:

TABLA I

## I LIPIDOS SIMPLES

## 1.- Glicéridos:

- a) Monoglicéridos
- b) Diglicéridos
- c) Triglicéridos

## 2.- Colesterol libre y esterificado

## 3.- Acidos biliares

## II LIPIDOS COMPLEJOS

## A. Glicerofosfolípidos:

- 1.- Acido fosfatídico
- 2.- Fosfatidilcolina (lecitina)
- 3.- Fosfatidiletanolamina (colamincefalina)
- 4.- Fosfatidilserina (serín-cefalina)
- 5.- Lisoglicerofosfolípidos
- 6.- Fosfatidilglicerol
- 7.- Cardiolipina
- 8.- Fosfatidilinositol
- 9.- Gliceril-éter-fosfolípidos

## B. Esfingolípidos:

- 1.- Esfingomielina
- 2.- Glicoesfingolípidos:
  - a) Cerebrósidos
  - b) Sulfátidos
  - c) Ceramida polihexósidos
  - d) Gangliósidos

## III DERIVADOS DE LOS LIPIDOS

- 1.- Acidos grasos
- 2.- Alcoholes
- 3.- Prostaglandinas



TABLA II

I LIPIDOS SIMPLES

- A) Grasas
- B) Ceras

II LIPIDOS COMPUESTOS

A) Fosfolípidos (fosfátidos):

1.- Fosfoglicéridos

- a) Acidos fosfatídicos
- b) Lecitinas
- c) Cefalinas
- d) Plasmalógenos
- e) Inositol fosfátidos (lipositoles)

2.- Fosfoesfingósidos (esfingomielinas)

B) Glucolípidos:

- 1.- Cerebrósidos (incluidos sulfolípidos)
- 2.- Gangliósidos
- 3.- Mucolípidos

C) Lipoproteinas y proteolípidos

III DERIVADOS DE LOS LIPIDOS

- A) Acidos grasos
- B) Alcoholes
- C) Bases
  - 1.- Colina
  - 2.- Esfingosina
  - 3.- Etanolamina
- D) Aminoácidos (serina)
- E) Azúcares

IV SUSTANCIAS ASOCIADAS NATURALMENTE CON LOS LIPIDOS

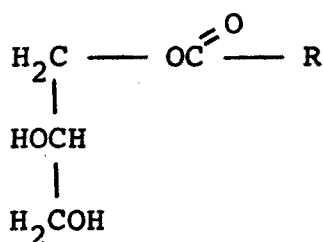
- A) Carotinoides
- B) Tocoferoles
- C) Vitamina K
- D) Esteroides

LIPIDOS SIMPLES

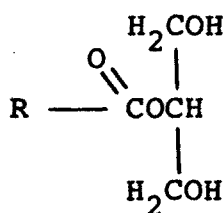
Son ésteres de ácidos grasos con un alcohol, que en las grasas neutras es la glicerina y en las ceras, el colesterol u otro alcohol de elevado peso molecular.

Glicéridos. Son ésteres de glicerina con ácidos grasos superiores. Según el número de OH de la glicerina esterificada; pueden dividirse en monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos. Los glicéridos procedentes de los alimentos y tejidos de reserva humanos son en su mayoría triglicéridos.

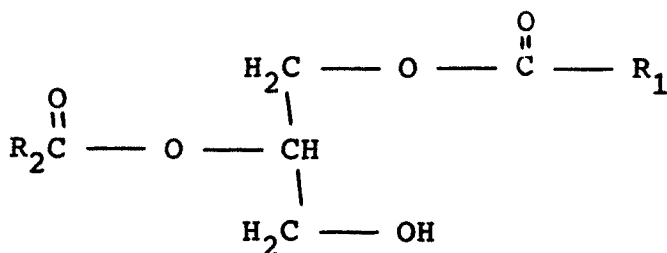
Los ácidos grasos que constituyen los glicéridos son de número par de átomos de carbono con escasas excepciones (en la grasa de los folículos pilosos humanos se han hallado ácidos grasos con número impar de átomos de carbono). La mayoría son de cadena lineal y pueden dividirse en saturados y no saturados (ver tabla III).



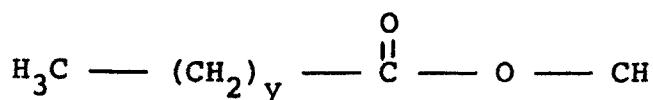
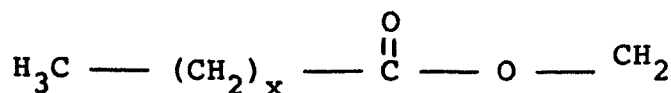
$\alpha$  -monoglicérido  
(1-monoglicérido)



$\beta$  -monoglicérido  
(2-monoglicérido)



$\alpha, \beta$  -diglicérido



Triglicérido mixto

ACIDOS GRASOS

1.- Serie Saturada.

$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_2 - \text{COOH}$	ac. butírico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{COOH}$	ac. caproico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{COOH}$	ac. caprílico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{COOH}$	ac. cáprico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{COOH}$	ac. láurico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{COOH}$	ac. mirístico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{COOH}$	ac. palmítico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{COOH}$	ac. esteárico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{COOH}$	ac. araquídico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{COOH}$	ac. behénico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{22} - \text{COOH}$	ac. lignocérico

2.- Serie no saturada.

a) Con un doble enlace.

$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_5 - \text{CH}=\text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{COOH}$	ac. palmitoleico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}=\text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{COOH}$	ac. oleico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}=\text{CH} - (\text{CH}_2)_{13} - \text{COOH}$	ac. nervónico, etc...

b) Con dos o más dobles enlaces.

$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CH}=\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}=\text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{COOH}$	ac. linoleico
$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}=\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}=\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}=\text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{COOH}$	ac. linolénico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}=\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}=\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}=\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}=\text{CH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{COOH}$	ac. araquidónico, etc.

3.- Con función alcohol, saturados o no.

$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{21} - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \text{COOH}$	ac. cerebrónico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}=\text{CH} - (\text{CH}_2)_{12} - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \text{COOH}$	ac. oxinervónico
	etc.

Los triglicéridos de los depósitos grasos animales tienen ácido palmítico, esteárico y oleico. La grasa de los depósitos adiposos humanos posee:

ácido oleico	50%
ácido palmítico	25%
ácido linoleico y linolénico	8%
ácido palmitoleico	7%
ácido esteárico	6%
otros ac. grasos esenciales	2%

MICHALECH, mediante cromatografía en capa fina de silicagel impregnada con aceite de parafina, halla en suero los siguientes triglicéridos: trioleína, linoleodioleína, oleodilino-leína, trilino-leína, y triglicérido no identificado.

Se ha señalado que en las lesiones ateroscleróticas, las grasas neutras presentan una mayor proporción de ácidos grasos saturados. Las dietas ricas en grasas con ácidos no saturados son menos productoras de este tipo de lesiones, y la frecuencia de las mismas disminuye en los países en cuya alimentación predomina este tipo de grasas.

Los ácidos con dos o tres dobles enlaces como el linoleico, linolénico y araquidónico, no son sintetizables por nuestro organismo por lo que es necesaria su inclusión en la dieta (ácidos grasos esenciales). Tienen importancia en la movilización de la colesteroína plasmática y deben tenerse en cuenta en las dietas hipocolesterizantes. Se ha observado que todos los ácidos grasos con dobles enlaces y que poseen actividad de ácido graso esencial, tienen estos dobles enlaces en las posiciones 6-7 y 9-10, empezando la numeración por el extremo metílico de la cadena.

Estéridos. Son ésteres de esteroides, nos interesan fundamentalmente los ésteres del colesterol. Este, tanto en su forma libre como esterificada, es uno de los componentes lipídicos más importantes del suero y tejidos humanos. En su forma no esterificada es un componente estructural de las membranas celulares y de la capa exterior de las lipoproteínas circulantes. El colesterol es un importante precursor de los ácidos biliares y de gran parte de las hormonas esteroideas.

Actualmente se conocen tres sistemas enzimáticos que intervienen en la esterificación del colesterol, en patología humana solo tiene interés el regulado por la lecitín-colesterol-acyl-

transferasa (LCAT), sistetizada en el hígado, y que actúa mediante la transferencia de un ácido graso en posición beta de la molécula de lecitina al hidroxilo del colesterol libre, quedando como resultado lisolecitina. (NORUM 1974).

El colesterol comprende alrededor del 20% de los lípidos cerebrales, hallándose casi totalmente en el animal adulto, en forma libre. Los ácidos grasos de la pequeña concentración de ésteres de colesterol cerebrales difieren de la de los ésteres de colesterol plasmáticos. En el cerebro predominan ésteres de ácidos grasos saturados y monoenoicos. En el animal en fase temprana de desarrollo, puede ser esterificada una considerable proporción de colesterol del S.N.C. En el tejido nervioso pueden hallarse, además del colesterol, otros esteroides como colestanol,  $\Delta$ -7 colestanol y 7 dehidrocolesterol.

En la Xantomatosis cerebrotendinosa descrita en 1937 por VAN BOGAERT, EPSTEIN y SCHERER se halla un aumento de colestanol en sangre, por encima de la cifra normal: 1,3 - 4 mgs. (SALLEN Y POLITO; 1972).

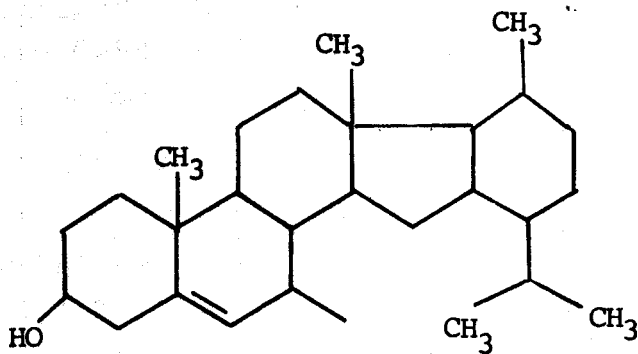
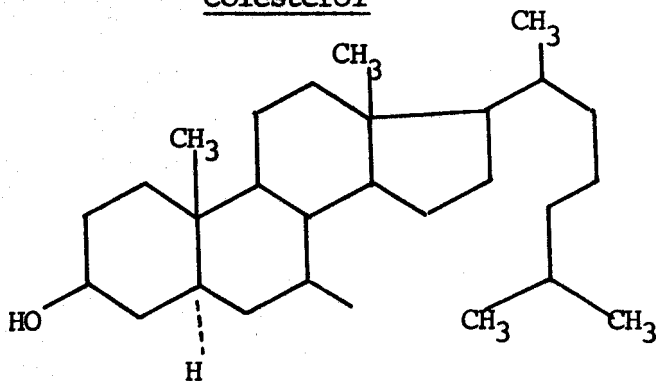
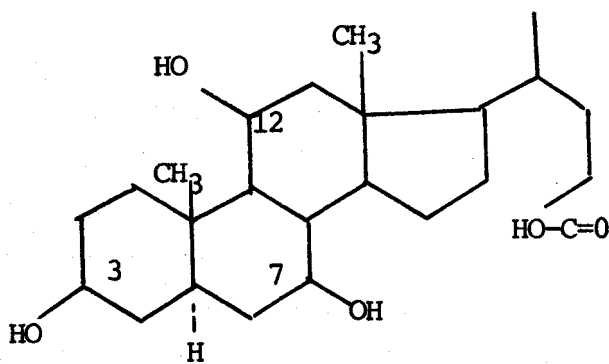
Un tercio del colesterol del suero se presenta en forma libre y el resto en forma esterificada. Los ésteres de colesterol pueden separarse por cromatografía en capa fina. ZOLLNER (1969) halla la siguiente proporción:

Esteres saturados (palmitato, estearato)	16,1 $\pm$ 4,0
Esteres monoenoicos (oleato)	23,6 $\pm$ 3,4
Esteres dienoicos (linoleato)	46,7 $\pm$ 4,8
Esteres tri-tetraenoicos (linolenato y araquidonato)	11,8 $\pm$ 3,4
Esteres polienoicos	2,0 $\pm$ 1,0

Se halla importante proporción de estéridos en la secreción de las glándulas sebáceas.

Ácidos biliares. Son derivados del núcleo del colano. Se eliminan por la bilis, los más importantes son los ácidos cólico, desoxicólico, quenodesoxicólico y litocólico. Todos estos ácidos se hallan en la bilis combinados con la glicina o con la taurina.

Los ácidos biliares pueden separarse mediante cromatografía en capa fina y en fase gaseosa.

Colesterol $\beta$  ColestanolAcido cólicoLIPIDOS COMPLEJOS

Son ésteres o amidas de ácidos grasos con diversos alcoholes, además tienen otros grupos químicos. Se distinguen dos grupos fundamentales:

- Glicerofosfolípidos (poseen glicerol y ácido fosfórico).

- Esfingolípidos (tienen una base de larga cadena parafínica de 18 átomos de C con un doble enlace, dos grupos hidroxilo y un grupo amino: la esfingosina).

Glicerofosfolípidos. Uno de los hidroxilos de la glicerina se halla esterificado por ácido fosfórico, en su hidrólisis liberan pues ácido fosfórico.

1) Ácidos fosfatídicos. Son ésteres de glicerina con dos moléculas de ácidos grasos y una molécula de ácido fosfórico. Son productos intermediarios en la síntesis de fosfolípidos y triglicéridos en los tejidos animales. Los ácidos alifosofosfatídicos difieren de los anteriores en que carecen del ácido graso que esterifica al hidroxilo del carbón beta de la glicerina.

No se hallan en el organismo como tales. En serología luética se utiliza como antígeno la cardiolipina, lípido extraído del corazón de buey de composición semejante a los ácidos fosfatídicos.

2) Lecitinas (fosfatidilcolinas). Semejantes a los ácidos fosfatídicos en los que el ácido fosfórico está unido a una molécula de colina. Según los ácidos grasos pueden distinguirse múltiples clases de lecitinas.

Las lecitinas se hallan ampliamente difundidas en la naturaleza. En nuestro organismo se encuentran especialmente en cerebro e hígado. En el suero existen en una proporción del 63% en relación con el total de fosfolípidos. VITELLI y cols. (1968) mediante técnicas cromatográficas en capa fina y en fase gaseosa estudiaron la proporción de ácidos grasos que esterifican las lecitinas séricas, alcanzando el mayor porcentaje el ácido palmítico (33,7%), el ácido esteárico (24,1%), el ácido oleico (17,2%) y el ácido linoleico (16,0%).

Las lisolecitinas son semejantes a las lecitinas pero carecen del ácido graso no saturado situado en posición beta. Se hallan en la mayor parte de tejidos orgánicos, en el suero en una proporción del 9% en relación con el total de fosfolípidos, los ácidos grasos más importantes constituyentes de las lisolecitinas son el palmítico, esteárico, oleico y linoléico.

3) Cefalinas (Fosfatidiletanolaminas y fosfatidilserinas). Son semejantes a las lecitinas pero el radical fosfórico en lugar de estar unido a la colina lo está a la etanolamina (colámíncefalinas o colamina) o a la serina (seríncefalinas o serínfosfátidos).

En el suero humano constituyen el 6% aproximadamente del total de fosfolípidos. Los ácidos grasos más importantes de

las mismas son (VITELLI y cols., 1968): ácido palmítico (33%), ácido oleico (22%), y ácido esteárico (20%).

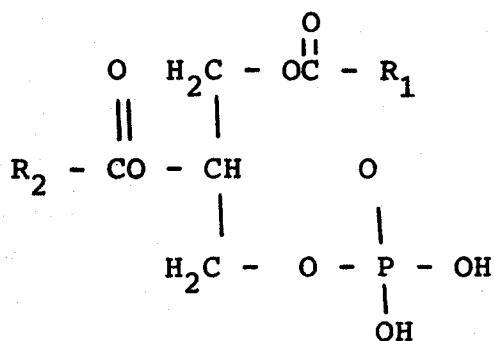
Las alfalisocefalinas difieren de las cefalinas en que carecen del ácido graso que esterifica el glicerol en posición beta.

4) Plasmalógenos. Semejantes a la lecitina o cefalina poseyendo en posición alfa o beta un aldehido graso unido a la glicerina en forma de éter enólico.

Constituyen un 8-10% de los fosfolípidos cerebrales y se hallan también en otros tejidos, como el muscular. Se supone que servirían como eslabón intermedio en la síntesis de otros fosfolípidos, por ejemplo para la síntesis de un triglicérido a partir de un diglicérido, o de un diglicérido a partir de un monoglicérido, o bien de cualquiera de ellos a partir de la glicerina, por la facilidad con que el radical ácido graso unido en forma de éter-óxido no saturado pasaría a otra molécula, por la formación de una unión acetálica entre ambas.

5) Inositolfosfátidos. Son semejantes a las lecitinas y cefalinas pero tienen como base el inositol en lugar de la colina o la colamina. Según el número de fosfóricos de la molécula se clasifican en monofosfoinositoles, difosfoinositoles y fosfoinositoles complejos.

El inositol es muy abundante en el líquido cefalorraquídeo donde se halla a concentraciones varias veces superiores a las sanguíneas. La inositolfosfátidos se encuentran en vegetales y en algunas bacterias. En los lipositoles el inositol se halla unido a hexosas o pentosas.

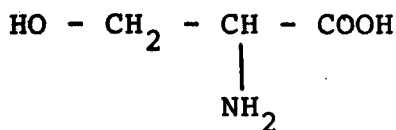
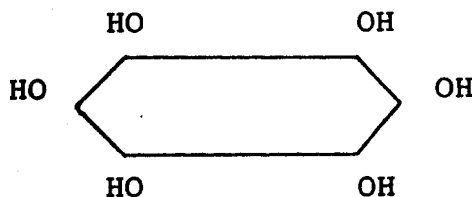


Acido fosfatídico



Etanolamina (colamina)



SerinaNúcleo inositol

Esfingolípidos. Nos referimos con este nombre a los lípidos complejos que tienen esfingosina, dihidroesfingosina, fitoesfingosina o deshidrofitoesfingosina. La esfingosina se halla siempre unida a un ácido graso de cadena larga, formando una amida llamada: ceramida. Se han hallado más de 50 ácidos grasos saturados, no saturados e hidroxilados, unidos a la esfingosina, cuya cadena tiene una longitud que oscila entre 14 y 30 átomos de carbono. Las diferentes combinaciones entre estos ácidos grasos y la esfingosina constituyen a menudo características para un determinado esfingolípido.

El hidroxilo terminal de la esfingosina constituye el enlace a otros compuestos como la fosforilcolina, obteniéndose las esfingomielinas o como hexosas u oligosacáridos dando lugar a glucolípidos.

1) Esfingomielinas. Son ceramidas en las que el hidroxilo terminal está esterificado por un grupo fosforilcolina.

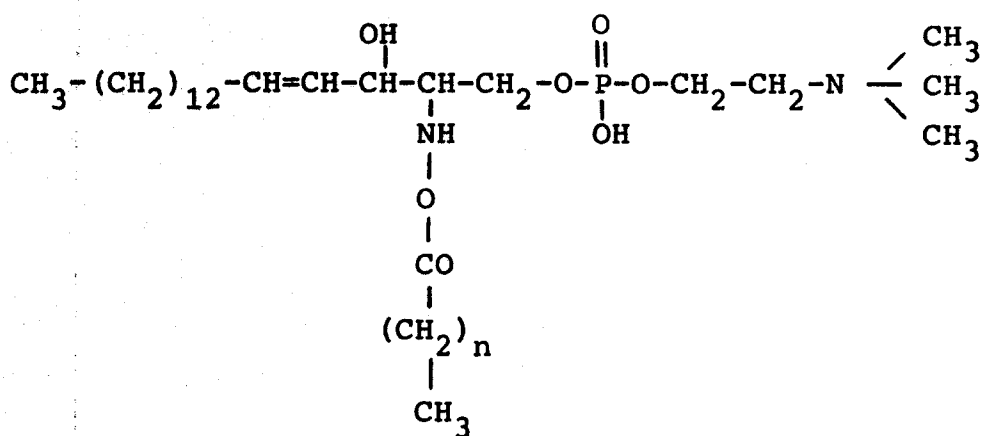
Se hallan en tejidos orgánicos. En el suero pueden separarse por cromatografía en capa fina dos esfingomielinas que constituyen el 22% de los fosfolípidos del suero. VITELLI y cols. (1964) mediante cromatografía en fase gaseosa hallaron un 48,6% de ácido palmítico, un 26,5% de ácido esteárico, un 5,5% de ácido oleico, y un 3,4% de ácido linolénico, como ácidos grasos más importantes en las esfingomielinas séricas.

Las esfingomielinas son el 1% del peso del cerebro, y el 3% del de la médula espinal. Se acumulan además en el hígado, y además de una forma patológica en dicha viscera, en la enfermedad de Niemann-Pick.

2) Glucoesfinqolípidos. En este caso el grupo hidroxilo de la esfingosina está sustituido por una hexosa o por un oligosacárido. Se distinguen cuatro grupos fundamentales:

- a) Cerebrósidos
- b) Sulfátidos
- c) Ceramidas polihexósidos
- d) Gangliósidos.

Todos ellos constituyentes de importantes estructuras lipídicas del tejido nervioso.



### Esfingomielina

a) Cerebrósidos. El hidroxilo terminal de la esfingosina en la ceramida está unido por un enlace glucosídico a una molécula de galactosa. Según el ácido graso predominante en la ceramida se distinguen cuatro tipos (KLENK):

- Cerasina (ácido lignocérico)
- Frenosina (ácido cerebrónico)
- Nervona (ácido nervónico)
- Oxinervona (ácido oxinervónico)

Los ácidos grasos son de 24 átomos de carbono, y los dos últimos no saturados.

En la enfermedad de Gaucher existe un acúmulo de cerebrósidos en el sistema reticulohistiocitario (bazo, hígado, ganglios linfáticos y médula ósea), con la particularidad de estar sustituida la molécula de galactosa por una de glucosa.

LAMY y cols. (1968) propusieron la siguiente clasificación de los cerebrósidos:

- Cerebrósidos monohexósidos:..
  - Cerasina
  - Glucocerebrósido
  - Sulfátido
- Cerebrósidos dihexósidos:
  - Hematósido
  - Citósido (cytolipin H)
  - Sulfátido
- Cerebrósidos trihexósidos:
  - Aminoglicolípido
- Cerebrósidos tetrahexósidos:
  - Globósido (cytolipin K)

b) Sulfátidos. Son ésteres sulfúricos de los cerebrósidos. El enlace éster se establece en el hidroxilo del carbono 3 de la galactosa.

Se localizan en la sustancia blanca cerebral, y aumentan anormalmente en la leucodistrofia metacromática (sulfatidosis).

c) Ceramidas polihexósidos. Se diferencian de los cerebrósidos en que tienen otras moléculas glucídicas ligadas a la galactosa. Se distinguen las siguientes:

- Ceramida dihexósidos aislados de bazo y eritrocitos. Aumentan en la enfermedad de Fabry.
- Ceramidas trihexósidos. Se han aislado en riñón, hígado y suero.
- Ceramidas tetrahexósidos en los eritrocitos (globósidos)

Se han hallado también ceramidas polihexósidos en los grupos anti-A y anti-B, y en la sustancia gris cerebral (SUZUKI y cols., 1970).

d) Gangliósidos. Se diferencian de los cerebrósidos y de las ceramidas polihexósidos en que poseen ácido N-acetilneuramínico. El ácido neuramínico es el producto de la unión de una hexosamina con el ácido pirúvico, fue descubierto en las células ganglionares nerviosas y en algunas mucoproteínas (glándula salival) por lo que también se denominó ácido siálico (= acetilneuramínico). Se halla también en el suero, aumentando en el mismo en procesos

infecciosos o inflamatorios (enfermedad reumática).

La estructura química de los gangliósidos es muy compleja, y la nomenclatura por tanto muy confusa. Practicamente cada autor que ha estudiado este capítulo tiene nomenclatura propia. Una de las de mayor aceptación es la propuesta por SVENNERHOLM (1964):

- Mono-sialo-gangliósidos ( $G_6$ ,  $G_5$ , y  $G_4$ ).
- Di-sialo-gangliósidos ( $G_3$  y  $G_2$ )
- Tri-sialo-gangliósidos ( $G_1$ ).

Los gangliósidos se hallan primordialmente en el tejido cerebral, en una proporción ligeramente mayor en la sustancia gris. SUZUKI y cols. (1970) hallan los siguientes datos:

$G_3$	40,0% (sustancia gris)	39,4% (sustancia blanca)
$G_1$	19,7% (sustancia gris)	19,1% (sustancia blanca)
$G_2$	16,7% (sustancia gris)	14,8% (sustancia blanca)
$G_4$	14,2% (sustancia gris)	19,0% (sustancia blanca)

(expresado en el % del total de N-acetilneuramínico de cada G).

El peso molecular de los gangliósidos es muy elevado, por ello y por sus características se les ha denominado: mucolípidos. Se ha conseguido extraer del cerebro de buey un lípido de peso molecular alrededor de 250.000 al que se ha denominado strandina. Está constituido por glucosa, galactosa, galactosamina, ácido neuramínico, esfingosina y ácidos grasos; es decir una composición similar a la de los gangliósidos, lo que ha inducido a pensar que éstos pudieran derivar de la strandina. Este lípido forma un 0,7% de la sustancia gris, y se halla en ínfima cantidad en otros tejidos.

En la idiocia familiar amaurotica o enfermedad de Tay-Sachs existe un acúmulo extraordinario de gangliósidos (concretamente del  $G_5$ ) en el tejido cerebral, muy por encima de su valor normal del 0,1 al 1,6%.

#### DERIVADOS DE LOS LIPIDOS

Son compuestos orgánicos obtenidos por hidrólisis de los lípidos.

Alcoholes. El más importante es la glicerina. Tiene dos alcoholes primarios y uno secundario. Constituye los mono, di y tri glicéridos, y los glicerofosfolípidos. Por deshidratación pro-

duce la acroleína, a la que se le ha atribuido interés en la patología de algunas enfermedades autoinmunes.

Además tenemos los alcoholes de las ceras: láurico, de la lanolina; mirístico y araquílico de ceras de insectos; carnau-bílico, de las ceras de abeja.

Alcoholes de lípidos compuestos: colina, colamina y serina.

Ácidos grasos. Denominamos de esta forma a los ácidos carboxílicos que forman parte de las moléculas lipídicas. En general poseen una cadena lineal larga con un número par de átomos de carbono. En algunos lípidos se hallan ácidos grasos de cadena ramificada o ciclada y con otras funciones adicionales además del radical carboxílico.

La cadena de ácidos grasos puede ser saturada o no saturada y con uno o más dobles enlaces (ver páginas 4 y 5).

En nuestro organismo se hallan libres o combinados con los lípidos (esterificados o formando enlaces amídicos):

- Glicéridos (38% de oleico, 31% de palmítico, 16% de linoleico).
- Fosfolípidos (34% de palmítico, 21% de linoleico, 14% de esteárico).
- Esteres de colesterol (55% de linoleico, 17% de oleico)

Mediante técnicas electroforética y cromatografía en capa fina y gaseosa, BLUTON y cols. (1965) encuentran los siguientes porcentajes de ácidos grasos (tanto libres como esterificados) en el suero del individuo adulto normal:

Acido linoleico	31,3%	(libre: 5-20%)
Acido palmítico	22,9%	(libre: 21-27%)
Acido oleico	22,8%	(libre: 25-50%)
Acido esteárico	7,8%	(libre: 1-16%)
Acido palmitoleico	5,6%	(libre: 2-10%)
Acido araquidónico	5,2%	(libre: 2-5%)

Normalmente en el suero existe un total de 200-400 mgs. de ácidos grasos, 30-60 mgs. en forma libre y el resto esterificados.

En patología humana tiene interés el ácido fitánico (3.7. 11.15. tetrametil-hexadecanoico) que se halla aumentado en la en-

fermedad de Refsum, tanto en su forma libre como esterificando glicerina, colesterol y fosfolípidos.

Prostaglandinas. Son compuestos derivados del ácido prostanoico. Es un ácido de 20 átomos de carbono que tiene un ciclo pentagonal y dos átomos de hidrógeno ligados a los carbonos 8 y 12, en posición trans. Existen varios grupos, los primarios son las series PGE y PGF, otros grupos descritos constituyen las series PGA y PGB.

Fueron descritos por KURZROK y LIEB (1930), y estudiados por VON EULER y la escuela de Bergstron (1947).

Se han encontrado fundamentalmente en las glándulas sexuales accesorias humanas, en el líquido seminal, endometrio y pulmón. La primera acción fisiológica que se estudió fue su intensa acción sobre el útero (contracción y relajación). Actúan a nivel del músculo liso en los distintos órganos (GAJDOS 1968). Podemos resumir sus propiedades fisiológicas más importantes, en las siguientes:

- Aparato genital femenino: En mujeres no embarazadas, la PGE inhibe la contracción uterina, mientras la PGF la favorece. En las gestantes, la PGE estimula la movilidad y aumenta el tono del miometrio, a grandes dosis disminuye la movilidad uterina.
- Sistema cardiocirculatorio: La PGE produce a dosis pequeñas sensación de calor, taquicardia, y opresión de cabeza y tórax. A mayor cantidad descenso de tensión sistólica y diastólica.
- Arbol traqueobronquial: La PGE produce relajación muscular, y la PGF aumenta el tono muscular.
- Tubo gastrointestinal: Estimulan la contracción muscular.
- Sistema nervioso: probable actividad hormonal.
- Metabolismo de los lípidos: Inhiben la movilización de los lípidos en el tejido adiposo. La PGE inhibe la liberación del glicerol (lipólisis). La infusión endovenosa de PGE produce aumento de los ácidos grasos libres y del glicerol. Intervendrían en el proceso de acción del AMP cíclico que activa la trigliceridolipasa.
- Metabolismo de la glucosa: La PGE aumenta la utilización de la glucosa para la síntesis de triglicéridos.
- Sistema plaquetario: La PGE inhibe la agregación y adhesión plaquetaria.

## SUSTANCIAS ASOCIADAS A LOS LIPIDOS.

Esteroides. Son derivados oxigenados del ciclo-pentano-perhidrofenantreno. Los esteroles son esteroides con un grupo oxhidrilo, el más importante es el colesterol (ver pág.6 ). En la piel se encuentra como precursor del dehidrocolesterol que a su vez lo es de la vitamina D<sub>3</sub>.

En este grupo tenemos también los ácidos biliares (ver pág. 6), que son esteroides con un grupo carboxilo en la cadena lateral del carbono 17.

Otros esteroides son las hormonas esteroides, que contienen dos o más grupos hidroxilos o cetónicos en el anillo del ciclo-pentano-perhidrofenantreno. Las vitaminas D son derivados de los esteroides por rotura de dicho anillo.

Isoprenoides. Están relacionados con el isopreno (metilbutadieno).

En este grupo se incluyen los carotenos que se encuentran en forma de mezcla de alfa y beta carotenos, y una pequeña cantidad de gamma carotenos. Son pigmentos que contribuyen a dar color al suero, al cuerpo lúteo, y a la piel. Son precursores de la vitamina A.

Vitaminas E y K, asimismo liposolubles, con cadenas laterales isoprenoides.

Escualeno, muy parecido a los carotenos, forma una cadena isoprenoide sin ciclos en sus extremos. Se supone que representa el primer paso en la síntesis del colesterol. Se halla de una forma abundante en los aceites del hígado de pescado, y en nuestro organismo en la piel, en un 17% de los lípidos de la superficie cutánea, por lo que se cree que es segregado por las glándulas sebáceas, en gran cantidad.

## LIPOPROTEINAS

El transporte hemático de los lípidos se realiza, salvo en el caso del complejo ácidos grasos-albúmina (lipoalbumina), gracias a su unión fisiológica con unas proteínas (apoproteínas), al resultado de cuya unión denominamos lipoproteínas.

Estos compuestos se estudian y se diferencian según sus propiedades físico-químicas: tamaño, densidad, velocidad de sedimentación, composición lipídica y movilidad electroforética (ver cuadro I).

CUADRO I (según SEIDEL, 1973)

	<u>Quilomicrones</u>	<u>Prebetalipop.</u> (VLDL)	<u>Betalipoprot.</u> (LDL)	<u>Alfalipop.</u> (HDL)
<u>Tamaño</u> (Å)	1000-10000	300-700	150-250	75-100
<u>Densidad</u> (g/ml.)	0,90-0,95	0,95-1006	1006-1063	1063-1,21
<u>Vel. sedim.</u> (Sf)	10 <sup>5</sup>	20-400	0-20	
<u>Colesterol</u>	6%	19%	45%	18%
<u>Triglicéridos</u>	85-90% (exóg)	50% (endóg)	10%	3%
<u>Fosfolípidos</u>	4%	18%	23%	30%
<u>Apoproteína</u>	1%	9%	20%	50%

(VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad, LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad).

Electroforeticamente se desplazan de la siguiente forma:

- Los quilomicrones no se desplazan. Normalmente no hay.
- Las betalipoproteínas se desplazan poco (40-80%).
- Las prebetalipoproteínas se desplazan un poco más (5-15%).
- Las alfalipoproteínas son las que más se desplazan (20-30%).

Cada lipoproteína viene constituida, además de su porción lipídica, por una o unas determinadas apoproteínas. En la actualidad se distinguen tres tipos de apoproteínas (A, B, y C) que difieren por: sus propiedades inmunológicas, su peso molecular, sus aminoácidos terminales (N- o C-), la composición de sus aminoácidos, su coeficiente de sedimentación, y su contenido en hidratos de carbono.

La alfalipoproteína está formada en gran parte por la subunidad A<sub>1</sub> ó Gln 1 de la apoproteína A, y en una pequeña proporción por la apoproteína C.

La prebetalipoproteína está formada por apoproteína C en un 50%, apoproteína B en un 40%, y apoproteína A (subunidad A<sub>1</sub> ó Gln 1) en un 10%.

La betalipoproteína está formada prácticamente por apoproteína B, y los quilomicrones en su mayor parte por apoproteína C.

Recientemente se ha descrito como componente de la alfa-lipoproteína una fina banda de precipitación polipeptídica que correspondería a una nueva apoproteína (apoproteína-D). Como era de esperar se ha propuesto un nuevo sistema de clasificación de las lipoproteínas basado en las apoproteínas (ALAUPOVIC 1971).



Además de estas lipoproteínas normales que se hallan en todo individuo sano, existen lipoproteínas anormales que se hallan en determinadas condiciones patológicas.

En la hiperlipoproteinemia tipo III (enfermedad de la beta ancha o de la beta flotante) encontramos una lipoproteína anormal que ocupa el lugar electroforético de la beta y la prebeta lipoproteínas y cuyas características de ultracentrifugación no corresponden a ninguna de éstas. Está formada por apoproteína B y C.

En la cirrosis biliar primaria xantomatosa se encuentra una lipoproteína anormal, lipoproteína-X (SEIDEL y cols. 1970) semejante a la betalipoproteína, llamada también lipoproteína de la colostasis LPC (PICARD y VEISSIERE 1970), y que es aclarada por la heparina (RAS y cols.). Su densidad oscila entre 1006 y 1063, y a la ultracentrifugación presenta 16-17 Sf. Su composición es:

- Colesterol 25%
- Triglicéridos 3%
- Fosfolípidos 65% (el 73% de los cuales es fosfatidilcolina).
- Proteínas 6% (el 40% es albumina y el 60% apoproteína C).

Es evidente que el aumento de una lipoproteína determinada comportará aumento consecutivo de los lípidos que transporta, así la hiperbetalipoproteinemia se acompañará de hipercolesterolemia, la hiperquilomicronemia de hipertrigliceridemia exógena, y la hiperprebetalipoproteinemia de hipertrigliceridemia endógena e hipercolesterolemia.

Los términos de trigliceridemia exógena y endógena los utilizamos para designar a aquellos triglicéridos que, procedentes de la dieta pasan directamente al torrente circulatorio, a través del sistema linfático sin pasar por el hígado, el primero; y a los procedentes de éste por síntesis, el segundo.

Los triglicéridos exógenos forman una gran molécula de poca densidad (quilomicrones) cuya presencia en la sangre es efímera, gracias a la acción del enzima lipoproteínlipasa que los degrada en ácidos grasos libres, que más tarde se utilizarán fundamentalmente en el hígado, para esterificar el colesterol y para formar triglicéridos endógenos. En el hígado tiene lugar la formación de los complejos lipoproteicos.

## PROTEOLIPIDOS

Fueron aislados inicialmente por FOLCH y LEES (1951). Son complejos de lípidos y proteínas caracterizados por su solubilidad en componentes orgánicos. En el interior de la molécula se encuentran las proteínas y en el exterior los lípidos. Mediante procesos de diálisis se pueden separar el lípido de la proteína.

Los lípidos constituyentes de los proteolípidos pueden dividirse en tres categorías, que dependen de la fuerza de enlace que los liga a la proteína. Los menos firmemente unidos son el colesterol, los cerebrósidos y algunos fosfátidos. Se hallan más firmemente unidos la fosfatidilserina, y la fosfatidiletanolamina. Finalmente se encuentran muy firmemente unidos con enlaces electrostáticos los trifosfoinositolfosfátidos. Los del primer grupo se pueden extraer con facilidad (simplemente lavando con etiléter), los del segundo grupo por cromatografía en ácido silícico, y los del tercer grupo son muy difícilmente extraíbles.

Estas sustancias se distribuyen fundamentalmente por el sistema nervioso especialmente en la sustancia blanca. Se hallan en mayor cantidad en: cuerpo calloso, corona radiada anterior, sustancia blanca cerebelosa, vía óptica, médula espinal, tálamo, menencéfalo, puente del encéfalo y médula oblongata.

## METABOLISMO DE LOS LIPIDOS

De una forma resumida, podemos sintetizarlo como sigue:

### Digestión y absorción intestinal.

La mayor parte de las grasas ingeridas son triglicéridos, en menor proporción fosfolípidos y colesterol. En el duodeno tiene lugar la emulsión, que prepara las grasas para la hidrólisis que tiene lugar en dos fases: en la luz del intestino por la acción de la lipasa pancreática, y en las células de la mucosa por la lipasa intestinal.

El páncreas produce una lecitinasa A que actúa sobre los fosfolípidos ingeridos y produce lisolecitina, que se adsorbe. A medida que progresa la hidrólisis, los monoglicéridos y los ácidos grasos libres forman una solución micelar con las sales biliares. Las micelas, al ser liposolubles, pueden penetrar en la fase lipídica de la membrana celular.

En las células de la mucosa intestinal, los productos de la digestión grasa absorbidos (glicerol, ácidos grasos libres y lisolecitina) sufren procesos metabólicos de resíntesis y numerosos intercambios entre sí, catalizados por enzimas de los microsomas del retículo endoplasmático, produciéndose nuevos triglicéridos y fosfolípidos, que atravesando la célula por el citado retículo, se conglomeran en gotitas llamadas quilomicrones, de 0,1 a 3,4  $\mu$  de diámetro, que van por la linfa. Estos quilomicrones contienen un 90% de triglicéridos (ver cuadro I). Son hidrolizados en las células del tejido adiposo, hígado, corazón y otros órganos, y los ácidos grasos intervendrían en la resíntesis de otros ésteres en el interior de la célula.

La mayor parte de los ácidos grasos de cadena corta y de cadena mediana y una parte del colesterol son desviados a la sangre de la vena porta.

En el plasma humano además de los triglicéridos de procedencia alimenticia (exógenos) existen otros sintetizados sobretodo por el hígado (endógenos). Los primeros van ligados a los quilomicrones, como hemos visto, los segundos son vehiculizados por la fracción prebetalipoproteína; su origen, propiedades físicoquímicas y composición lipídica es diferente en ambos casos y viene expresado en el cuadro I.

Usualmente son absorbidos al día de 100 a 500 mg de colesterol de procedencia alimenticia (exógeno), a los que hay que añadir 1 gr. de esteroles reabsorbidos por la luz intestinal, procedente de la secreción biliar (endógeno). Tanto el primero como el segundo son transportados habitualmente de tejido a tejido en forma de alfalipoproteína y betalipoproteína. Existe un rápido intercambio de colesterol libre entre los diferentes tejidos, especialmente entre plasma, hígado y hematíes.

En cuanto a los fosfolípidos, los más importantes en el suero son: la fosfatidilcolina y la esfingomielina; estas moléculas realizan el transporte específico de ácidos grasos entre los tejidos.

Los ácidos grasos libres (concentraciones plasmáticas entre 0,3 - 0,7 mEq/l de plasma), constituyen la piedra fundamental del metabolismo lipídico y proceden del tejido adiposo subcutáneo.

## METABOLISMO DE LOS ACIDOS GRASOS

Los ácidos grasos se catabolizan en la mitocondria, principalmente por oxidación, siendo una de las sustancias más importantes producidas, el acetil-CoA.

Mediante la beta-oxidación, los ácidos grasos de número par de átomos de carbono se degradan hasta formar moléculas de acetil-CoA. Estas moléculas pueden seguir dos caminos metabólicos: bien producir energía siguiendo el ciclo de Krebs, o bien participar, mediante reacciones de transacetilación, en la síntesis de otros compuestos.

Debido a la acumulación de pequeñas cantidades de acetil-CoA, colateralmente se condensan dos moléculas, según la reacción siguiente:



A continuación por la acción de una tioesterasa, se forma ácido acetoacético, una parte del cual es reducido a ácido  $\beta$ -hidroxibutírico. Y una parte menor se descarboxila espontáneamente formando acetona.

Estos procesos de formación de acetoacético, beta-hidroxibutírico y acetona se denominan cetogénesis y las tres sustancias formadas cuerpos cetónicos. Estos procesos ocurren con mayor intensidad en el sujeto diabético.

Denominamos cetólisis a la oxidación completa de los cuerpos cetónicos, que tiene lugar en el riñón y músculo por la vía del ciclo de Krebs.

Cetosis es la acumulación de cuerpos cetónicos en sangre (cetonemia) y en orina (cetonuria), que puede terminar en acidosis como ocurre en la diabetes no tratada.

Además de la beta-oxidación, se describe la omega-oxidación que tiene lugar en el carbono más alejado del grupo carboxílico, produciéndose un ácido dicarboxílico, que a su vez va sufriendo una degradación a nivel de carbono beta.

Se supone que en la naturaleza se produciría además la alfa-oxidación, puesto que en los esfingolípidos cerebrales existen alfa-hidroxiácidos.

Síntesis de los ácidos grasos. La pieza fundamental es el malonil-CoA, y las reacciones están catalizadas por el complejo sintetasa de ácidos grasos (LEHNINGER 1972).

La primera reacción consiste en la incorporación de  $\text{CO}_2$  a acetil-CoA, participan ATP y biotina, y se forma malonil-CoA.

A continuación una molécula de acetil-CoA se condensa con 7 moléculas de malonil-CoA, formándose palmitil-CoA.

Por la acción de la tioesterasa, el palmitil-CoA se convierte en ácido palmítico.

Aparte de la síntesis de ácidos grasos, existen mecanismos para alargar o acortar las cadenas, así como para deshidrogenarlas.

La facultad del organismo animal para desaturar los ácidos grasos parece tener ciertos límites. Algunos ácidos grasos poliinsaturados son esenciales para el desarrollo (linoleico, linolénico, araquidónico) y al no poder sintetizarlos deben proceder del exterior.

#### METABOLISMO DE LOS GLICERIDOS.

Están compuestos de ácidos grasos + glicerina. A los primeros ya nos hemos referido.

La glicerina proviene del metabolismo de los glúcidos, concretamente del fosfato de dihidroxiacetona.

Fosfato de dihidroxiacetona - -  $\rightarrow$  L-alfa-glicerofosfato  
 alfa-glicerofostato + acil-CoA - -  $\rightarrow$  ac.-L-alfa-fosfatídico + CoA

Por hidrólisis del ácido fosfórico, el ácido fosfatídico se convierte en un diglicérido, que es capaz de transformarse en triglicérido con el concurso de un acil-CoA.

El catabolismo de los glicéridos consiste en la hidrólisis de los ácidos grasos, separándose así la glicerina, las lipasas celulares catalizan dicha hidrólisis. Los ácidos grasos siguen las reacciones de beta-oxidación ya consideradas, y el glicerol se incorpora nuevamente a la cadena de intermediarios glucolíticos.

#### METABOLISMO DE LOS FOSFOLIPIDOS

La vía principal para las lecitinas, cefalinas y serinofosfátidos consiste en una sucesión de reacciones. La primera de ellas es una hidrólisis, en la que se separa el ácido graso no saturado situado en posición beta, quedando un lisofosfatídico. Por hidrólisis se separa el ácido graso situado en posición alfa. Pos-

teriormente el glicerofosforil-base se separa de la base (etanolamina, colina, serina e inositol), quedando alfa-glicerofosfato, que sigue las vías metabólicas del metabolismo glucídico ya señaladas.

Otra vía metabólica, fundamental para el inositol-fosfatido, consiste en la separación de diglicéridos, quedando el inositolfosfatido que posteriormente se hidrolizará.

La esfingomielina se degrada en la primera reacción quedando fosforilcolina y acilesfingosina. El primero de ellos sigue el proceso señalado en la vía metabólica secundaria, mientras la N-acilesfingosina se hidroliza por acción de una amidasa.

Síntesis. Tiene lugar en todos los tejidos, en la mayor parte de ellos la síntesis y la degradación de los fosfolípidos se verifica en la propia célula. El recambio varía de unos tejidos a otros, por orden de mayor actividad tenemos: hígado, intestino, riñón, páncreas, suprarrenales, pulmones, músculos y cerebro.

En la fase inicial el proceso es común con la síntesis de glicéridos. La serina procede del metabolismo de los prótidos. La etanolamina se separa por decarboxilación de la serina. La colina procede de las metilaciones sufridas por la etanolamina. La etanolamina y la colina participan en la síntesis de los fosfolípidos en forma de nucleótidos de citidina. La esfingosina se produce, al parecer, al combinarse ácidos grasos y serina.

El fosfato de etanolamina y el fosfatido de colina se forman por reacción de un diglicérido de citidina-difosfatoetanolamina y citidina-disfosfato-colina. La fosfatidil-serina procede de la fosfatidiletanolamina.

El fosfatidilinositol se forma al reaccionar la citidina-difosfato-diglicérido con inositol.

La esfingomielina se produce con la N-acilación de la esfingosina por un acil-CoA. La ceramida formada reacciona con CDC para obtener la esfingomielina.

#### METABOLISMO DE LOS GLUCOLIPIDOS

No está todavía aclarado. Los productos básicos para la síntesis son: esfingosina, glucosa, galactosa y N-acetilgalactosa en forma de derivado UDP, y el ácido siálico en forma de CMP-N-acetilneuramínico. El sulfato para la formación de los sulfátidos procede del fosfoadenosinfosfosulfato (PAPS).

## REGULACION DEL METABOLISMO LIPIDICO

Los lípidos absorbidos por vía intestinal circulan parcialmente con los quilomicrones y las lipoproteínas hasta la célula hepática. El tejido adiposo participa en el "pool" de los ácidos grasos libres que circulan unidos a la albumina. El tejido adiposo constituye un gran almacenamiento de energía del organismo en forma de glicéridos. Este almacenamiento no es pasivo sino que constantemente se sintetizan triglicéridos que se depositan (lipogénesis), y por otra parte, de éstos se liberan ácidos grasos libres que son utilizados como fuente de energía (lipólisis).

Los acúmulos de glicéridos se efectúan en tres lugares principales: tejido conjuntivo subcutáneo, tejido conjuntivo muscular y cavidad abdominal.

Los ácidos grasos libres plasmáticos están en equilibrio con el "pool" de ácidos grasos tisulares. Los primeros aumentan por las reacciones de lipólisis y disminuyen en la resíntesis de lípidos intracelulares.

La regulación del metabolismo lipídico corre a cargo de mecanismos nerviosos y hormonales. Intervendrían probablemente: la insulina, la oxitocina, la prolactina y la prostaglandina en los procesos de lipogénesis.

Se comportan como agentes lipolíticos o adipocinéticos las catecolaminas, secretina, ACTH, hormona melanófora, hormona somatotropa, hormona tirotrópica, glucagón, hormona luteínica, serotonina y como permisivas las hormonas tiroideas y los glucocorticoides.

## METABOLISMO DEL COLESTEROL

Puede proceder de la alimentación o por síntesis endógena, lo que se verifica en todas las células vivas, sobretodo en hígado y cápsulas suprarrenales. En el cerebro la síntesis de colesterol es muy lenta. Se ha calculado en 1 gr. la cantidad diaria de colesterol sintetizada por el organismo.

Síntesis. Según POLONOVSKI (1969) y otros autores podemos considerar el proceso de síntesis del colesterol en 5 fases:

1<sup>a</sup>.- Condensación del acetyl-CoA. El acetyl-CoA procedente de los metabolismos lipídicos y glucídicos se condensa en dos fases, dando lugar a la beta-hidroxi-metilglutaril-CoA.

2<sup>a</sup>.- Formación de ácido mevalónico. La beta-hidroxi-metilglutaril-CoA sufre un proceso de reducción hasta ácido mevalónico. La presencia de colesterol inhibe esta reacción.

3<sup>a</sup>.- Fosforilación y descarboxilación del ácido mevalónico. Mediante estas reacciones se convierte en isopentenilpirofosfato, que se comporta como isopreno activo.

4<sup>a</sup>.- Formación de escualeno. El isopentenilpirofosfato, catalizado por una isomerasa, se convierte en dimetil-cetilpirofosfato que, por condensación de varias moléculas, se convierte en escualeno.

5<sup>a</sup>.- Ciclación del escualeno. El escualeno sufre una oxidación convirtiéndose en un esteroide denominado: lanosterol. Este se oxida hasta formar zimosterol, que por deshidrogenación puede formar 7-dehidrodesmosterol. El 7-dehidrodesmosterol por vía desmosterol o por la del 7-dehidrocolesterol, forma colesterol.

Eliminación y degradación. Por tres procesos:

a).- Eliminación fecal. Las bacterias intestinales transforman el colesterol en coprosterol por reducción. Se eliminan por las heces unos 0,7 gr. diarios.

b).- Formación de ácidos biliares. El colesterol por oxidación, deshidrogenación y reducción sucesivas se convierte en ácido quenodesoxicólico, y/o a partir de uno de estos productos intermedios, por otra vía, en ácido cólico. Los ácidos biliares por intervención del acetil-CoA, se combinan con la glicocola y la taurina, para dar lugar ácidos glicocólicos y taurocólicos.

c).- Esteroides hormonales. Por oxidaciones de la cadena lateral del colesterol, catalizado por la colesteroldesmolasa, se convierte en pregnolona, que posteriormente pasará por numerosos procesos metabólicos, a progesterona.



**CAPITULO II**

## XANTOMATOSIS

### I.- GENERALIDADES

Denominamos con este término a un grupo de enfermedades, dentro de las Lipidosis, que se caracterizan por presentar unas lesiones cutáneas llamadas xantomas. Representan una alteración lipídica sistematizada o bien una lipidización secundaria a una enfermedad sistémica grave. En algunos casos solo se presentan como un trastorno localizado y aislado en la piel.

El xantoma es una lesión cutánea producida por un infiltrado celular dérmico cuyas células contienen grasa intracelular, evidenciable por su apetencia a los colorantes de las grasas (Sudán rojo, Sudán negro, Oil-red,...).

Quedan excluidas pues de este estudio:

- Las lipidosis cutáneas caracterizadas por la presencia de lípidos fuera de las células (necrobiosis lipóidica, colesterinosis extracelular, lipoidoproteinosis).

- Las lipidosis constituidas por células cuyo citoplasma contiene lípidos que no se tiñen con los colorantes de las grasas: esfingomielinina (enfermedad de Niemann-Pick), cerebrósidos (enfermedad de Gaucher).

### ASPECTOS HISTORICOS

El término de xantoma deriva del griego ("xanthos" = amarillo, + "oma" = tumor), y debió ser introducido probablemente por un dermatólogo francés del siglo pasado (RAYER 1835) que en su atlas de enfermedades de la piel nos muestra las "plaques jaunâtres des paupières". En 1851, ADDISON Y GULL describen las variedades plana y tuberosa de una lesión "vitiligoidea" de la piel, que en ocasiones puede asociarse a diabetes mellitus o a enfermedad hepática. WILLSON (1863) denominó a la variedad plana de los párpados: xantelasma, y FRANK SMITH (1869) consolidó definitivamente el término de xantoma. FAGGE (1868) describe por primera vez lesiones xantomatosas en mucosas en forma de placas gingivales vitiligoideas. Cinco años más tarde este mismo autor señalaría la transmisión hereditaria y las alteraciones vasculares que acompañan a estos procesos. Los trabajos de CHAMBARD (1879) son una recopilación de lo que se conocía hasta la fecha de estos procesos.

En 1883 de VINCENTIIS describe por primera vez la célula espumosa y dos años más tarde TOUTON hace lo mismo con la célula gigante multinucleada que lleva su nombre.

PICK y PINKUS (1908) mostraron la posibilidad de que este grupo de enfermedades podían asociarse a hipercolesterolemia. Otro hecho decisivo fue la inducción experimental de aterosclerosis en el animal de experimentación (ANITSCHKOW 1913).

Durante muchos años se usaron términos exclusivamente descriptivos, tales como "xanthoma diabetorum", "xanthoma tendinosum", "xanthoma tuberosum multiplex",... utilizados con valor nosológico.

Después que MACHEBOEUF (1929) demostrará por primera vez que los lípidos sanguíneos no circulaban libres sino unidos a proteínas formando grandes complejos moleculares, resurgió un nuevo interés en este campo. Así en 1938, THANNHAUSER y MAGENDANTZ proponen una clasificación de las anomalías del metabolismo lipídico basada en el patrón bioquímico de los lípidos plasmáticos, reconociendo tres grupos de alteraciones: hipercolesterolemias, hiperlipidemias (hipertrigliceridemias), y xantomas cutáneos normolipémicos.

Otro hecho trascendental que ha contribuido a sustentar los criterios fundamentales que se usan hoy en día para la clasificación de las dislipoproteinemias, fue la separación de las lipoproteínas plasmáticas por ultracentrifugación según su densidad, llevado a cabo por primera vez en 1949 por GOFMAN, LINDGREN, y ELLIOT. Estos autores llevaron a cabo más tarde un estudio correlativo entre xantomas cutáneos, enfermedad coronaria y lipoproteínas plasmáticas (LINDGREN, ELLIOT y GOFMAN 1951).

Se citan como clásicas las extensas monografías realizadas sobre este campo por THANNHAUSER (1959) y FLEISCHMAJER (1960).

La separación electroforética de las lipoproteínas plasmáticas (DANGERFIELD y SMITH 1955, LEES y HATCH 1963), ha sido otro hecho de los que han contribuido a la modificación actual en los criterios de la clasificación de las lipoproteinopatías.

Desde los trabajos de FREDRICKSON, LEVY y LEES (1967) los xantomas asociados a hiperlipoproteinopatía se estudian dentro de cada grupo de los descritos por estos autores.

En el capítulo de las xantomatosis normolipémicas no ha habido ningún descubrimiento fundamental que haya permitido estu-

diarlas todas ellas bajo un mismo patrón fundamental, sino por el contrario han constituido siempre un grupo heterogéneo de afecciones relacionadas con partes muy distintas de la patología.

En la literatura española de más de medio siglo, apenas llegan a la docena las publicaciones dedicadas a este tema, y en la mitad de ellas se trata de simples presentaciones de enfermos. Estos trabajos se distribuyen entre 1914 y 1938, la primera mitad de ellos, y a partir de 1963 el resto, de forma que queda un gran silencio de 25 años entre estas fechas.

El primer trabajo que hemos podido hallar data de 1914 (SICILIA), en el que este autor detalla bajo el título de "Xantoma plano tuberoso de tendencia simétrica y a la generalización" el caso de un varón de 34 años que presenta xantomas planos (xantelasma, estrías palmares xantomatosas,...), xantomas tuberosos en zonas de extensión, gran prurito, lesiones de rascado, mal estado general, epistaxis y gran hepatoesplenomegalia; por lo que probablemente se trataría de una cirrosis biliar xantomatosa (CBX). Tiene además el mérito de citar los trabajos de RAYER (1835), ADDISON y GULL (1851) y WILSON (1863).

Posteriormente aparecerían nuevas publicaciones con descripciones semejantes a las de este autor, en pacientes que sufrían "cirrosis hipertrófica de hígado" (SAINZ DE AJA 1923), o ictericia (PEYRI ROCAMORA 1921, ANDREU URRÁ y GONZALEZ CALVO 1938, y SICILIA 1953) y que sin duda deberían tratarse de casos de CBX.

SANZ de GRADO (1920) presenta a una mujer con "xantomas de tipo plano en la frente, algunos con ligero relieve", la falta de más datos en este caso no nos permite aclarar si se trata de un Xantoma plano diseminado, en cuyo caso hubiera sido una descripción "princeps", junto con la de QUEYRAT y LAROCHE que data del mismo año.

El trabajo de PEYRI ROCAMORA (1921) es el primer estudio histológico y etiopatogénico que se intenta en este campo. Divide los xantomas en circunscritos palpebrales y generalizados papulo-tuberosos o tumorales, citando como causas más importantes la diabetes, la ictericia y la hipercolesterolemia, y según los estudios histológicos realizados (en xantoma reciente: "concreción fibrosa e infiltrado en células redondas, células fusiformes y células cebadas, rodeando a los vasos, semejando un granuloma", en xantoma antiguo: "células xantelásmicas y células gigantes"), concluye que "el xantoma es una producción fibro-grasosa de la piel que da manchas o nódulos".

Otro grupo de trabajos constituyen descripciones claras de lo que hoy clasificamos como hiperlipoproteinemia tipo IIa, en los que se menciona la presencia de xantomas tendinosos e hipercolesterolemia (SANCHEZ COVISA Y PINEDA 1924, SANCHEZ CORAZ 1934), e incluso la incidencia familiar del proceso (FERNANDEZ de la PORTILLA 1928). Los trabajos de estos dos últimos autores constituyen descripciones muy claras y completas (con buena iconografía y extensa bibliografía), y especialmente el trabajo de SANCHEZ COZAR (1934) que tiene el acierto de observar como las "células xantelásmicas" son más voluminosas a medida que se alejan de los vasos, y que los elementos más jóvenes se sitúan en el centro de los grupos de estas células, y así concluye que estos tumores "crecen no por multiplicación sino por adición de células nuevas, no derivadas de células preexistentes, sino de células aptas a transformarse en células xantelásmicas".

Después de estos trabajos, pasamos practicamente a la época actual, cuyas aportaciones se han limitado casi exclusivamente a casos de Xantogranuloma juvenil (XGJ), el primero de ellos muy bien estudiado por JAQUETI, RODRIGUEZ PUCHOL y BALLESTEROS (1964), al que siguen los casos de MERCADAL PEYRI y cols. (1966), PIÑOL AGUADE, CASTELLS Y GRIMALT (1967), y AGUIRRE, CABRE y VIDAL (1971).

La publicación de NOGUER DEBRAY (1963) es sin duda uno de los primeros casos publicados de Xantoma plano diseminado, y además este autor compara su caso al de QUEYRAT y LAROCHE (1920), que creemos es el primer caso descrito de esta entidad. Ninguno de los autores que hasta la fecha se han ocupado de esta enfermedad citan los trabajos de éstos.

### TIPOS DE XANTOMAS

El xantoma es la lesión clínica cutánea que caracteriza a este grupo de enfermedades. Desde el punto de vista morfológico puede simular cada una de las lesiones cutáneas elementales, así podremos clasificarlos de la siguiente forma:

#### XANTOMA PLANO

Es la variedad maculosa de los xantomas. Se trata de manchas amarillentas o color calabaza localizadas en algunos puntos determinados (xantelasma de los párpados, estrías palmares xantomatosas asociadas a hiperlipoproteinemia) o bien formando extensas

placas con tendencia a confluir, de disposición centripeta, formando una entidad clínica determinada: el Xantoma plano normolipémico generalizado que se asocia con frecuencia a plasmocitoma.

#### XANTOMA ERUPTIVO

Variedad que podríamos calificar de maculo-pápulo-eritematosa efímera. Se trata de eflorescencias rojo-amarillentas profusas de pocos milímetros de diámetro, que se distribuyen con preferencia en las zonas de flexión, y cuya presencia en la piel puede ser temporal, debido a su dependencia con las variaciones hemáticas de las cifras de triglicéridos. Pueden aparecer prácticamente en todos los tipos de hiperlipoproteinopatías aunque su presencia exclusiva debe hacer sospechar una hiperlipoproteinemias tipo I.

Se han descrito xantomas de este tipo en la mucosa oral.

#### XANTOMA TUBEROSO

Constituye la variedad pápulo-tumoral de los xantomas. Se trata de lesiones redondeadas, duras, en general de superficie lisa, de tamaño variable, coloración amarillenta o blanquizca, que se distribuyen con predilección por las superficies de roce o de extensión (codos, región glútea, rodillas...). Constituye la lesión fundamental del Xantogranuloma juvenil y se hallan en la mayor parte de xantomatosis hiperlipoproteinélicas.

#### XANTOMA TENDINOSO

Son nódulos duros de diversos tamaños fuertemente engastados a los tendones. En sentido estricto no se trata pues de lesiones cutáneas sino tendinosas. La piel que los recubre es de color normal, y se encuentran con preferencia en el tendón de Aquiles y en los tendones del dorso de la mano. Son casi patognómicos de la hiperlipoproteinemias tipo IIa. Se hallan también en la Xantomatosis cerebrotendinosa y en la beta-sitosterolemia.

Esta es la clasificación semiológica mayormente aceptada. Como toda clasificación adolece de defectos, ya que la expresividad clínica de un grupo tan heterogéneo de enfermedades puede ser, en ocasiones, muy variable y no ajustarse a unos moldes determinados. Existen formas transicionales entre algunos de estos grupos (xantomas tubero-eruptivos), formas francamente tumorales profundamente arraigadas en el tejido celular subcutáneo o formando placas du-

ras infiltradas de aspecto tumoral (Xanthomas disseminatum), o adoptando coloraciones (achocolatado, rojizo,...) insospechadas al clínico no experimentado.

Otro punto importante a reseñar es la posibilidad de encontrar lesiones de índole xantomatoso en mucosas: oral (enfermedad de Tangier, Xanthoma disseminatum), conjuntival (Xantogranuloma juvenil); y aún más en mucosas difícilmente accesibles (laringea, traqueobronquial, rectal) y órganos internos (páncreas, suprarrenales, túbber cinereum, etc...

### HISTOLOGIA DEL XANTOMA

La definición de xantoma se basa fundamentalmente en el sustrato histológico de esta lesión. Se trata de neoformaciones debidas a un infiltrado dérmico rico en células. La mayor parte de estas células son voluminosas de aspecto histiocitario, contornos bien limitados, redondeadas u ovaladas, y cuyo citoplasma ofrece un aspecto borrado por numerosas granulaciones lipídicas (células espumosas o xantomatosas). Algunas de estas células suelen ser muy voluminosas, verdaderas células gigantes, con numerosos núcleos dispuestos en círculo completo (célula de TOUTON). Este infiltrado puede acompañarse de elementos inflamatorios (linfocitos, polinucleares,...) sobretodo en las fases iniciales, o bien de fibroblastos y reacción del tejido conjuntivo, en lesiones más evolucionadas.

La localización (superficial o profundo) y la disposición del infiltrado (plano alrededor de los vasos, perianexial, granulomatoso, tumoral o difuso) delimitará la expresividad clínica del xantoma.

Para demostrar la presencia de lípidos en estas lesiones hemos de procurar que no se incluyan en parafina las piezas biopsiadas, sino que deberán teñirse los cortes congelados con colorantes de las grasas (Sudán rojo, Sudán negro, Oil-red), lo que nos permitirá comprobar la existencia de gotitas lipídicas intracelulares en los elementos característicos del infiltrado. Pueden observarse también gotitas lipídicas extracelulares. El examen con luz polarizada de los cortes por congelación sin teñir, nos muestra múltiples cristales birrefringentes de colesterol en estas células.

En las xantomatosis normolipémicas pueden hallarse algunas características histológicas peculiares que describiremos en su lugar.

## CITOLOGIA (PIÑOL AGUADE 1973)

Es muy difícil lograr preparaciones aprovechables porque las células de las lesiones xantomatosas son muy frágiles y en ocasiones la preparación queda reducida a un fondo de una sustancia de gruesas areolas grasas, que dificulta la distinción de los núcleos que aparecen desnudos y aislados sobre este fondo.

Puede observarse la secuencia de formación de la célula xantomatosa, junto a elementos mononucleados con gotitas de grasa en su citoplasma pueden apreciarse células multinucleadas con citoplasma areolar cargadas de grasa.

## CLASIFICACION DE LAS XANTOMATOSIS

Como hemos visto hasta ahora ni la expresividad clínica de los xantomas ni sus aspectos anatomopatológicos poseen valor nosológico por sí mismos.

La clasificación de las xantomatosis debemos establecerla sobre la base de las alteraciones bioquímicas de los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas, en las xantomatosis dislipémicas; y según las asociaciones y relaciones con enfermedades sistémicas graves (histiocitosis X, plasmocitoma, leucosis, reticulosis,...) en las xantomatosis normolipémicas.

A primera vista podemos diferenciar ya las xantomatosis dislipémicas de las normolipémicas en los siguientes puntos:

### Xantomatosis dislipémicas

- Alteraciones de lípidos y lipoproteínas plasmáticos.
- Genéticamente determinadas o secundarias a otros procesos.
- Alteración metabólica o/y déficit enzimático.
- Pueden ser familiares.
- Tratamiento específico.

### Xantomatosis normolipémicas

- Sin alteración de lípidos ni lipoproteínas plasmáticos.
- No determinadas genéticamente. Idiopáticas o asociadas.
- Etiopatogenia desconocida.
- No son familiares.
- No tienen tratamiento. Pueden involucionar solas.



Según nuestro criterio personal dividimos las Xantomatosis en:

I) Xantomatosis dislipémicas (Hiperlipoproteinopatías)

Ia. Hiperlipoproteinemia normal.

1.- Pura

- tipo I
- tipo IIa
- tipo IV

2.- Mixta

- tipo IIb
- tipo V

Ib. Hiperlipoproteinemia anormal.

- tipo III
- Cirrosis biliar xantomatosa

Ambos grupos y tipos pueden ser: Primarios o familiares y Secundarios.

II) Xantomatosis normolipémicas

IIa. Localizadas.

- 1.- Xantelasma palpebral
- 2.- Xantoma verruciforme
- 3.- Xantoma gástrico.

IIb. Histiocitosis X.

- 4.- Xanthoma disseminatum
- 5.- Xantogranuloma juvenil

IIc. Asociadas a enfermedades mielo o reticuloproliferativas

- 6.- Xantoleucemia
- 7.- Xantoma plano diseminado

IIId. Lipidosis sistémicas.

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

IIe. Lipidizaciones (xantomizaciones), en el curso de reticulosis, histiocitosis X, linfedema, actinomicosis, histiocitomas, tesaurismosis medicamentosa, linfangiosarcomas, etc...

## II.- XANTOMATOSIS DISLIPEMICAS

Dentro de las lipoproteinopatías, las xantomatosis dislipémicas constituyen las hiperlipoproteinopatías por excelencia.

FREDRICKSON, LEVY y LEES (1967) establecieron, según los patrones bioquímicos lipoproteicos, cinco tipos de hiperlipoproteinemias (del I al V). BEAUMONT y cols. (1970), elevaron a seis esta clasificación con la subdivisión del tipo II, alteración que ha sido aceptada por la O.M.S. (W.H.O. 1970) y por todo el mundo en general. En la actualidad se definen bioquímicamente los diferentes tipos:

- Tipo I      Hiperquilomicronemia
- Tipo IIa    Hiperbetalipoproteinemia
- Tipo IIb    Hiperbeta e Hiperprebeta lipoproteinemia
- Tipo III    Beta ancha o flotante (lipoproteina anormal)
- Tipo IV    Hiperprebetalipoproteinemia
- Tipo V      Hiperquilomicronemia e Hiperprebetalipoproteinemia.

Podría incluirse en esta clasificación la cirrosis biliar primaria xantomatosa (CBP o CBX) en la que se encuentra una lipoproteina anormal (LP-X o LPC).

Dentro de las hipolipoproteinemias solo tiene interés desde el punto de vista dermatológico la enfermedad de TANGIER (o déficit familiar de alfalipoproteina) que puede mostrar depósitos de colesterol en la cavidad oral.

Como hemos dicho anteriormente las hiperlipoproteinemias pueden ser primarias o secundarias. Las primeras son enfermedades genéticamente determinadas, familiares, en las que los homocigotos manifiestan todo el cuadro clínico tanto visceral como cutáneo, y los heterocigotos presentan el patrón bioquímico característico con mayor o menor expresividad fenotípica de la enfermedad. En las hiperlipoproteinemias secundarias puede aplicarse lo dicho para los heterocigotos, pero domina el cuadro de la enfermedad responsable de la hiperlipoproteinemia (diabetes, mixedema, disgammaglobulinemia, nefrosis,...) y son de aparición tardía sin antecedentes familiares de xantomatosis.

### HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO I.

(Hiperlipemia familiar esencial, hiperlipemia exógena, déficit familiar de lipoproteinlipasa, síndrome de Bürger-Grutz)

Se trata de una enfermedad familiar, poco frecuente, que se trasmite por herencia autosómica recesiva.

Desde el punto de vista bioquímico se define como una hiperquilomicronemia que cursa con cifras elevadísimas de triglicéridos plasmáticos (hasta 100 gr%, en algunos casos) mientras el colesterol se mantiene normal o muy poco elevado. Esta gran cantidad de quilomicrones (moléculas de gran tamaño) en sangre circulante confieren al suero un aspecto lactescente muy acentuado que permite ya, prácticamente, el diagnóstico.

Se atribuye a un déficit familiar de lipoproteinlipasa, enzima plasmático encargado de degradar los triglicéridos procedentes de la ingesta (triglicéridos exógenos), en glicerol y ácidos grasos. Por este motivo estos pacientes empeoran con una dieta rica en grasas, y mejoran ostensiblemente con un régimen exento el lípidos (hiperlipemia exógena o inducida por las grasas). Con la prueba de sobrecarga grasa aumentan enormemente las cifras plasmáticas de triglicéridos. Existe otra prueba que completa el estudio bioquímico de esta entidad y corrobora el déficit del enzima degradante, se trata de la actividad lipolítica del plasma heparinizado (PHLA, = post-heparin lipolytic activity) (FREDRICKSON, ONO y DAVIS 1963). La heparina es un coadyuvante de la lipoproteinlipasa (SABATER TOBELLA 1972) y en un individuo normal al inyectar heparina endovenosa, aumenta la actividad de dicho enzima produciéndose una hipolipidemia transitoria. En los pacientes que presentan un déficit de este enzima no se produce la depleción lipídica y se dice que la actividad lipolítica del plasma heparinizado (PHLA) está disminuida, como ocurre en estos pacientes.

Las concentraciones plasmáticas de ácido úrico, y el metabolismo de los hidratos de carbono, permanecen normales.

Clinica. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad comienzan en la infancia con crisis frecuentes de algias abdominales, en ocasiones tan intensas que motivan actos quirúrgicos que resultan inoperantes. Se acompaña de hepatoesplenomegalia y lipemia retinalis, manifestaciones de depósitos viscerales de lípidos. No presenta alteraciones cardiovasculares, tan frecuentes en los tipos fundamentalmente hipercolesterolémicos de las hiperlipoproteinemias.

En la piel brotan exclusivamente xantomas eruptivos, que aparecen cuando las concentraciones plasmáticas de triglicéridos alcanzan unas cifras determinadas (2000 mgs.% cc.) para desaparecer

posteriormente al reducirse las mismas. De esta forma surgen brotes de xantomas eruptivos (máculo-eritematosos) distribuidos con preferencia por el tronco, en zonas de grandes pliegues cutáneos (axilas, región submamaria,...) generalmente acompañados de las manifestaciones viscerales de la enfermedad.

Curso y tratamiento. El curso de la enfermedad depende fundamentalmente del tratamiento. En estos pacientes una restricción de las grasas en la dieta, es suficiente para producir una depleción importante de los triglicéridos circulantes, mantener unas cifras plasmáticas normales de trigliceridemia y conseguir una rápida mejoría de la sintomatología general con desaparición de los xantomas cutáneos. No existe por otra parte una droga efectiva. El pronóstico, en estos casos, se ve extraordinariamente beneficiado por los buenos resultados que se obtienen con el régimen exclusivamente dietético.

#### HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO IIa.

(Hipercolesterinemia familiar esencial, xantoma tuberosum multiplex, xantoma tendinosum, xantomatosis hipercolesterolémica familiar).

Constituye el polo completamente opuesto al tipo anterior como demuestra su patrón bioquímico, y en consecuencia el cuadro clínico que presenta.

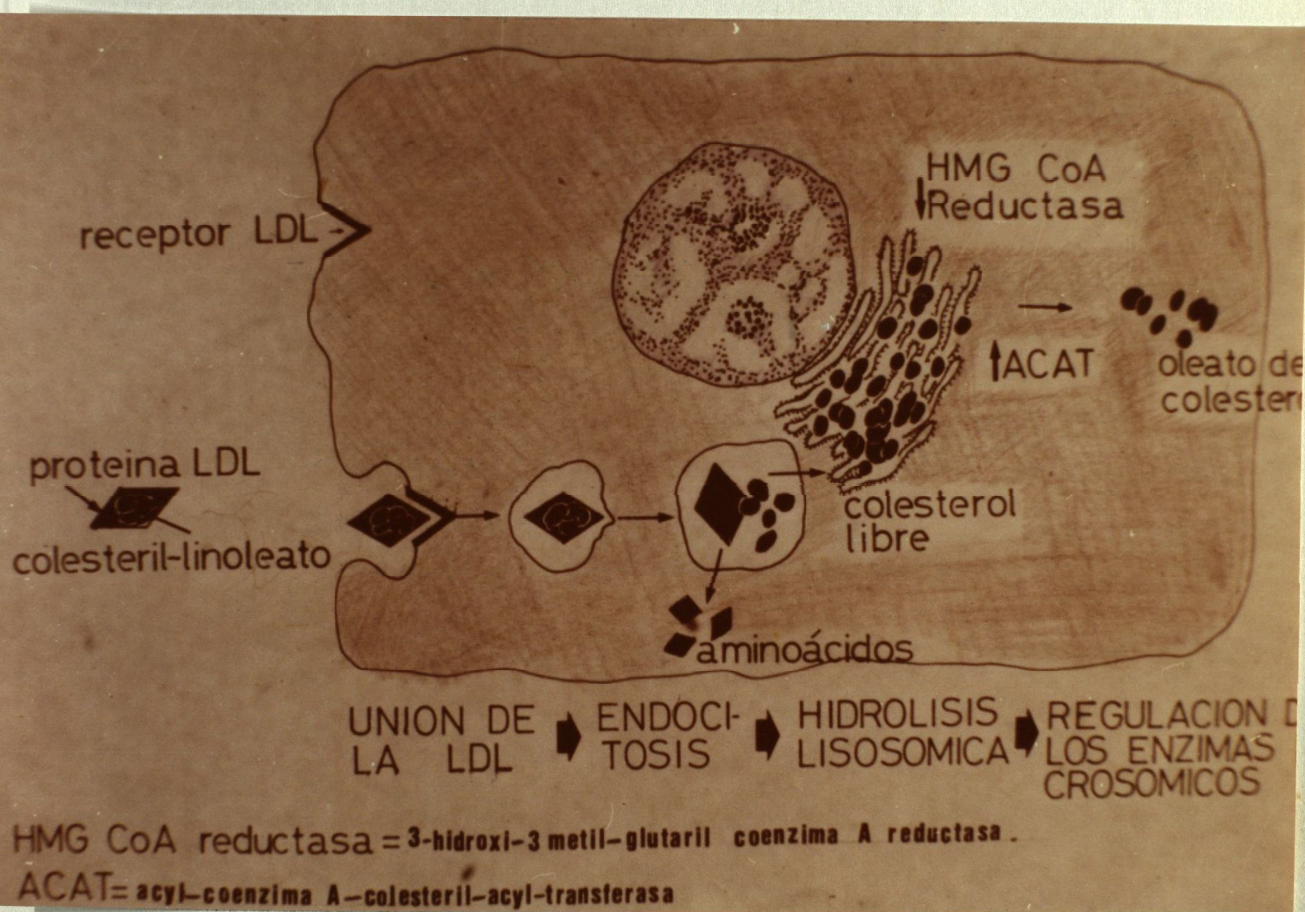
Es una enfermedad familiar, que junto con el tipo IV, son las más frecuentes, se trasmite por herencia autosómica dominante (GENNES, TURPIN y TRUFFERT 1973).

Se define bioquímicamente como una hiperbetalipoproteiemia, lo que comporta un aumento exclusivo de colesterol. El suero se ofrece completamente claro (no se halla enturbiado por triglicéridos, como ocurre en los restantes tipos). No existen alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono. PHLA normal. Sin embargo pueden hallarse manifestaciones clínicas o bioquímicas de enfermedad gotosa.

En cuanto al defecto metabólico de esta enfermedad, se cree que en el hígado existiría un "pool anabólico" formador de lipoproteínas a partir del colesterol sintetizado en el hígado y el procedente de los quilomicrones, y otro "pool catabólico" degradante de las lipoproteínas plasmáticas a partir del cual derivaría el colesterol biliar, que no serviría para formar nuevas lipoproteínas. En este tipo se cree que existiría un déficit de

catabolismo de las betalipoproteínas, más que una hiperproducción de las mismas (SOLER ARGILAGA 1972).

Recientemente KHACHADURIAN Y KAWAHARA (1974) han demostrado en tres homocigotos, mediante estudio de la síntesis de colesterol en el cultivo de fibroblastos de estos enfermos, la existencia de una disminución del efecto inhibitor del mecanismo feedback que regula dicha síntesis. Probablemente este defecto residiría en una falta familiar de un enzima mitocondrial regulador de la síntesis de colesterol por los fibroblastos de dichos pacientes. Sin embargo GOLDSTEIN y BROWN (1975) afirman que el defecto reside en una falta de receptores de superficie para las beta-lipoproteínas en los fibroblastos de estos pacientes, impidiéndose de esta forma el efecto inhibitor de estas lipoproteínas sobre el enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A reductasa que cataliza la conversión irreversible del 3-hidroxi-3metilglutaril Coenzi-



(Adaptado de GOLDSTEIN y BROWN 1.975).

ma A en ácido mevalónico y este a su vez en colesterol; produciéndose de esta forma grandes cantidades de colesterol. En los heterocigotos existiría tan solo una disminución de estos receptores de superficie de los fibroblastos para las beta-lipoproteínas.

Clinica. La expresividad clínica de esta entidad es también muy característica. Referente a los depósitos cutáneos, diremos que pueden aparecer, excepto los eruptivos, todo tipo de xantomas; y que son constantes y casi exclusivos los xantomas tendinosos, hasta el punto que la sola presencia de los mismos permite ya realizar el diagnóstico. Los xantomas tuberosos, cuando aparecen, son siempre hemisféricos (BAZEX y DUPRE 1972). También se han descrito xantomas intertriginosos en este tipo de hiperlipoprotei-nemia (ELIAS Y GOLDSMITH 1973).

La gravedad del cuadro lo constituye la aparición de una aterosclerosis precoz, por depósito lipídico en las paredes de las arterias de gran calibre y de mediano calibre, lo que puede dar lugar con frecuencia a la aparición de accidentes vasculares cerebrales (ictus), periféricos (isquemia arterial, claudicación intermitente) o coronarios (infarto de miocardio), incluso en edades tempranas de la vida (2<sup>a</sup> - 3<sup>a</sup> década), casos de muerte súbita (SANCHEZ PEDREÑO 1969).

En un estudio efectuado en 250 casos de esta afección (GENNES, TURPIN y TRUFFERT 1973) se resume la afectación cutánea y visceral según el cuadro adjunto:

#### CUADRO II

##### Xantomatosis hipercolesterolémica familiar (tipo IIa)

##### Clinica:

Xantomas tendinosos del dorso de las manos	100%
Xantomas tendinosos en tendón de Aquiles	75%
Xantomas subperiosticos tibiales anteriores	50%
Xantelasma	25%
Xantomas tuberosos	15%
Arco corneal	75%
Angor pectoris	50%
Infarto de miocardio	50%
Insuficiencia vascular cerebral	50%
Hipertensión arterial	25%
Ictus	25%
Arteritis de extremidades inferiores	10%
Muerte súbita	10%

(Adaptado de GENNES, TURPIN y TRUFFERT 1973)

La mayor parte de los lípidos de la aorta humana derivan directamente de las betalipoproteínas, y se hallan normalmente grandes cantidades de esta lipoproteína en la íntima de sujetos de edad avanzada, aumentando a medida que se incrementa el nivel lipídico hemático (SMITH y SLATER 1973). El contenido lipídico de estas placas parece muy similar al de los xantomas cutáneos del tipo IIa, donde SCOTT y WINTERBOURN (1967) han hallado extensos depósitos de betalipoproteína.

En estos pacientes se ha demostrado el depósito de betalipoproteína en válvulas cardíacas izquierdas, probablemente el incremento de tensión arterial en cavidades izquierdas juegue un papel decisivo para que se realice dicho depósito, es bien cierto que este tipo de depósito se realiza en vasos arteriales (WALTON 1973) y no venosos.

En el ojo el depósito tiene lugar en la córnea (arco corneal), esclerótica, procesos ciliares, e iris.

GRETEN, WENGELER y WAGNER (1973) han utilizado para el diagnóstico precoz en recién nacidos de familiares afectos, la determinación de la colesterolemia en el cordón umbilical. Las cifras normales son de 40 a 100 mg% cc, y concretamente el colesterol de la betalipoproteína de 15 a 60 mg% cc.

Tratamiento. El tratamiento de la hiperlipoproteinemia tipo IIa consiste en:

1°) Régimen dietético: no dar grasa saturada (grasa animal), sino insaturada (aceites vegetales, excepto el de oliva). Restringir el colesterol de la dieta (menos de 200 mg/día).

2°) Administración de colestiramina (12 - 16 gr/día) dosis fraccionadas, sola o combinada con ácido nicotínico (KACHADURIAN y UTHMAN 1973). La colestiramina es una resina sintética poliamínica de intercambio catiónico que secuestra los ácidos biliares en el tracto intestinal, dando lugar a esteatorrea, mala absorción y pérdida de peso. A las tres semanas de iniciada su administración comienzan a notarse sus efectos favorables hipocolesterolemiantes, y a partir de este tiempo debe darse un aporte por vía parenteral de vitaminas liposolubles, ya que no se absorbe ningún compuesto lipídico que se diera por vía oral. Constituye el tratamiento de elección en estos casos.

En los casos graves de homocigotos refractarios a todo tratamiento, o pacientes que no toleran los efectos colaterales in-

deseables de la colestiramina (náuseas, constipación, acidosis hiperclorémica en el niño) se ha practicado con éxito el shunt portocava, reduciéndose la cifra plasmática de colesterol y de betalipoproteína, desapareciendo los xantomas y mejorando la sintomatología vascular (STARZL y cols. 1973). Otras intervenciones tipo bypass ileal, también reducen la colesterolemia (THOMPSON y GOTTO 1973), sin embargo está demostrado que el colesterol se absorbe en el yeyuno al menos en la rata y en el hombre (BORGSTROM 1960), por tanto el efecto beneficioso que se obtiene con este tipo de intervenciones no se debe a la reducción de la superficie de absorción intestinal sino a un aumento de la velocidad de tránsito intestinal. Las consecuencias metabólicas del bypass ileal son muy similares a las que se logran con la administración de colestiramina.

#### HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO IIb.

Enfermedad familiar más rara que la anterior, y de herencia probablemente dominante de tipo autosómico.

Bioquímica. Es un tipo mixto que se caracteriza por el incremento de las beta y las prebeta lipoproteínas, que comporta aumento de colesterol y triglicéridos, ofreciendo el suero un aspecto turbio.

Constituye un tipo de hiperlipoproteinemia intermedio entre tipo IIa (aumento exclusivo de betalipoproteína) y el tipo IV (aumento exclusivo de prebetalipoproteína), ofreciendo por tanto aspectos clínicos y bioquímicos comunes. Así podemos encontrar, igual que en el tipo IV, alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (curva de glicemia patológica), e hiperuricemia.

Desde el punto de vista clínico cursa también con manifestaciones de ateromatosis precoz, semejantes a las que hemos descrito para el tipo IIa. La relación hiperlipoproteinemia-depósito lipídico en las paredes de los vasos (= accidentes vasculares cerebrales, coronarios, periféricos,...) está aumentada en los patrones que comportan mayor incremento de la cifra de colesterolemia, según NIKKILA y ARO (1973), por orden de importancia los tipos IIa, IV, IIb y III.

La sintomatología general puede acompañarse en ocasiones (merced a la hipertrigliceridemia) de algias abdominales agudas y hepatoesplenomegalia.



Referente a los depósitos cutáneos pueden ser de todo tipo, excepto xantomas tendinosos. Son muy típicos en este tipo las estrias palmares xantomatosas, que también se encuentran en la cara palmar del pliegue de las articulaciones interfalángicas de los dedos de las manos. Esta localización tan peculiar solo se halla además del tipo IIb, en el tipo III y en la cirrosis biliar xantomatosa.

Tratamiento. Es semejante al establecido para el tipo IV.

### HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO III.

(Xantoma tuberosum, hiperlipidemia mixta).

Constituye una enfermedad familiar de transmisión autosómica recesiva. Se han hallado dentro de una misma familia pacientes con patrón tipo III y otros tipo IV. Es posible que la hiperlipoproteinemia tipo III sea el resultado de más de un defecto genético, probablemente sea la expresión fenotípica de una doble dosis de mutantes alelos (FREDRICKSON 1971).

Bioquímica. Se caracteriza por el incremento de una lipoproteína de movilidad electroforética beta ("beta ancha"), pero de densidad anormalmente baja, mostrando unos niveles altos de flotación a la ultracentrífuga, semejantes a los que se alcanzan para la prebetalipoproteína ("beta flotante"). Se trata pues de una lipoproteína anormal que presenta características fisicoquímicas de beta y de prebeta lipoproteína, que electroforéticamente ocupa una banda ancha semejando una hiperbeta-prebeta-lipoproteinemia. Se acompaña pues de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia con suero de aspecto turbio, como en el tipo anterior.

El mecanismo etiopatogénico no está aclarado, se cree que pueda ser debido a:

- una anomalía en la degradación de las prebetalipoproteínas,
- una captación deficiente de un intermediario normal en el metabolismo de las prebetalipoproteínas cuya presencia en el plasma sería fugaz en condiciones normales.
- una producción de apoproteína-beta con afinidad alterada para el colesterol y los triglicéridos (LEVY y LANGER 1969).

Como en el caso anterior suele acompañarse en la mitad de los casos de hiperuricemia y curva de glicemia patológica, siendo usual registrar una historia de gota y diabetes.

Clinica. A pesar de las diferencias existentes en el establecimiento del defecto bioquímico, el resultado final es prácticamente el mismo que hallamos en el tipo IIb, o sea hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. En consecuencia la expresividad clínica, igual que en el caso anterior, vendrá determinada por el incremento de triglicéridos endógenos (hepatoesplenomegalia, crisis de dolor agudo abdominal, xantomas eruptivos y tubero-eruptivos), y por la hipercolesterolemia (depósitos vasculares, con ateromatosis precoz y fundamentalmente oclusiones vasculares en arteria femoral y poplítea produciendo crisis de claudicación intermitente). Por tanto se comporta desde el punto de vista clínico como un tipo mixto entre el tipo IIa y el IV, de la misma forma como ocurre con el tipo IIb. Igual que en este último un hecho clínico muy característico lo constituye la presencia prácticamente constante de estrías palmares xantomatosas, de forma que su presencia nos ha de sugerir de inmediato la posibilidad de una hiperlipoproteinemia tipo III. A diferencia del tipo IIb pueden aparecer, aunque muy raramente, xantomas tendinosos, xantelasmas y arco corneal (BAES y cols. 1968) lo que le acerca más al tipo IIa, que en su caso el tipo IIb. Aunque es excepcional se han citado casos con interesamiento óseo (HAMILTON y cols. 1975).

Tratamiento. Semejante al descrito para el tipo IV.

#### HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO IV.

(Hiperlipemia endógena, hiperlipemia inducida por hidratos de carbono).

Constituye probablemente la hiperlipoproteinemia familiar más común. Se transmite posiblemente por herencia autosómica recesiva, y se manifiesta fundamentalmente en la edad adulta en individuos obesos que presentan también trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Según TURPIN y GENES el 6% de la población francesa presenta una hiperlipoproteinemia tipo IV, y curiosamente según PFAHL y cols. (1976) el 39% de pacientes afectados de psoriasis la presentan también frente a un 18% de testigos afectados de otras dermatosis. Otras estadísticas dan porcentajes inferiores (18%) de psoriásicos afectados de hiperlipidemia (BRUSTEIN, SCHER y AUERBACH 1976).

Bioquímica. Se define como un incremento de las prebeta-lipoproteínas y constituye la alteración lipoproteica más frecuente. Supone un aumento en la síntesis de los glicéridos endógenos,

de forma que el exceso plasmático de los mismos (hipertrigliceridemia endógena) hace prácticamente imposible su total degradación. Dicha hipertrigliceridemia se asocia generalmente a una ligera hipercolesterolemia, de forma que para cada 5 mg de incremento en triglicéridos la colesterolemia aumenta en 1 mg., ofreciendo el suero un aspecto turbio, como en los casos anteriores.

Suele acompañarse de hiperuricemia (en el 53% de los casos) y de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, presentando una curva de tolerancia a la glucosa patológica, y aumentando o induciéndose la hipertrigliceridemia con una dieta rica en hidratos de carbono.

Etiopatogenia. La persistencia de niveles anormalmente elevados de prebetalipoproteína, incluso cuando los pacientes están sometidos a dietas cuantitativamente y cualitativamente equilibradas podría obedecer a una excesiva síntesis de prebetalipoproteínas y/o a un déficit de depuración plasmática de los triglicéridos. Puesto que el PHLA es normal en estos pacientes, se cree que podría atribuirse a un déficit de lipoproteinlipasa (SOLER-ARGILAGA 1972, HAVEL y cols. 1970).

Recientemente se ha emitido otra hipótesis. Se sabe que el glucagón es un potente agente que reduce las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. La concentración de esta hormona en la sangre de estos pacientes (EATON y SCHADE 1973) y en ratas con hiperlipoproteinemia tipo IV inducida, está elevada. En esta enfermedad existiría una "resistencia al glucagón" dando lugar a un aumento inapropiado de triglicéridos al no actuar la acción hipolipemiente del glucagón.

Clínica. La expresividad clínica es mixta, igual que en los dos tipos anteriores. Predominan las manifestaciones de la hipertrigliceridemia (crisis abdominales agudas, hepatoesplenomegalia, lipemia retinalis, xantomas eruptivos) y tienen también importancia las alteraciones de tipo cardiovascular fundamentalmente a nivel coronario.

Los xantomas cutáneos pueden ser tuberosos y/o eruptivos.

Tratamiento. (Aplicable además a los tipos IIb, III y V).

1º) Dietético: dieta hipocalórica, control de exceso ponderal. Hidratos de carbono de 150 a 200 gr/día, grasas 50 gr/día, aproximadamente, y principalmente grasas insaturadas. Dieta rica en proteínas.

## 2°) Medicamentoso:

- Clofibrato. Dosis de 2 gr/día en dos tomas. Se cree que actúa por inhibir la producción hepática de prebetalipoproteínas (AZARNOFF, TUCKER y BARR 1965, BARRET y THORP 1968), aumentando la depuración de prebetalipoproteína (RYAN y SCHWARTZ 1964, SPRINTZ 1965), e inhibiendo la síntesis o disminuyendo la utilización del colesterol recientemente sintetizado para la formación de lipoproteínas (NESTEL, HIRSCH y CUOZENS 1965 HOLLANDER y CHOBANIAN 1965). Efectos colaterales poco importantes (nauseas, miositis, alopecia).

- Acido nicotínico. Dosis de 3-8 gr/día. Inhibe la producción de betalipoproteína (CARLSON, ORO y OSTMAN 1968) disminuyendo la concentración de la misma por reducción de la conversión de prebetalipoproteína en betalipoproteína. Efectos colaterales: vasodilatación cutánea, hipotensión postural, prurito,...

- D-tiroxina. Dosis de 4-8 gr/día. Aumenta la síntesis y el catabolismo del colesterol y las lipoproteínas, predominando esta última acción sobre la primera (WALTON, SCOTT y DYKES 1965, MARAGOUDAKIS 1970). En este caso los efectos colaterales indeseables deben valorarse adecuadamente, puede producir hipertiroidismo, aumento de la sensibilidad a los anticoagulantes cumarínicos. Está contraindicada en las cardiopatías orgánicas, ya que puede desencadenar crisis de angor y arritmias.

## HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO V.

(Hiperlipemia mixta).

Enfermedad hereditaria que se trasmite por un gen autosómico dominante. Posiblemente el tipo IV y el tipo V sean expresiones fenotípicas de un mismo gen mutante. Incidencia rara.

Bioquímica. Se caracteriza por hiperquilomicronemia + hiperprebetalipoproteinemia (hiperlipidemia exógena + hiperlipidemia endógena = tipo I + tipo IV). Con elevación importante de los triglicéridos (suero turbio o incluso lactescente) y ligera elevación del colesterol. Estas cifras suelen variar de un día para otro en un mismo paciente, probablemente influidas por la dieta, incluso se cree que esta enfermedad no representaría más que estados intermedios temporales de verdaderas hiperlipidemias endógenas (tipo IV) o exógenas (tipo I), sin autonomía propia por sí misma.

Puede acompañarse de hiperuricemia y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, con inducción del patrón bioquímico con una dieta rica en glúcidos.

Puede haber alteraciones en el PHLA por lo que se cree que pueda ser debida al déficit de un enzima lipolítico. La actividad de la lipoproteinlipasa puede estar disminuida (REBOLLAR MESA 1973).

Clínica. Suele aparecer en la edad adulta en individuos obesos con curva de tolerancia a la glucosa anormal, que hacen crisis de abdomen agudo con aparición de xantomas eruptivos (la eclosión de los mismos tiene lugar cuando las cifras de triglicéridos en plasma alcanzan los 2000 mg por 100 cc) esta cifra es suficiente también para producir lipemia retinalis y depósito de células espumosas en otras vísceras: médula ósea, hígado, bazo (hepatoesplenomegalia), páncreas (crisis abdominales),...

No se acompaña de enfermedad cardiovascular. El cuadro clínico es pues prácticamente superponible al tipo I.

Tratamiento. Semejante al establecido para el tipo IV.

#### CIRROSIS BILIAR XANTOMATOSA (CBX)

La cirrosis biliar primaria (CBP), enfermedad no familiar como las anteriores, cuyo sustrato anatomopatológico es una obstrucción intrahepática de los canales biliares; y la atresia de vías biliares (obstrucción canalicular extrahepática), son las únicas enfermedades hepáticas en las que la hiperlipoproteinemia es lo suficientemente elevada para que se acompañe de xantomas.

Bioquímica. Se caracteriza por la presencia de una lipoproteína anormal semejante a las betalipoproteínas, la lipoproteína-X (LP-X) de SEIDEL (1971) o llamada también lipoproteína de la colostasis (LPC) de PICARD y VEISSIERE (1970) de propiedades fisicoquímicas anormales (densidad entre 1006 y 1063, y 16-17 unidades Sf a la ultracentrifugación). Su composición es: proteínas 6%, colesterol 25%, triglicéridos 3%, fosfolípidos 65% de los cuales el 73% corresponden a fosfatidilcolina (SEIDEL 1973).

Suele existir también, sobretodo en las primeras fases de la enfermedad, un aumento importante de la alfa lipoproteína. Es característica la gran hiperfosfolipidemia que puede acompañarse además de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

No existe además otra xantomatosis dislipémica que se asocie a alteraciones importantes de las pruebas funcionales hepáticas ni a la presencia de anticuerpos antimitocondriales, como ocurre en la CBP.

Etiopatogenia. No se sabe por que razón la obstrucción biliar produce esta lipoproteína anormal que contiene tal cantidad de fosfolípidos. Se cree que la potente acción tensioactiva de estos fosfolípidos alteraría enormemente las propiedades de solubilidad del plasma reteniendo mayores cantidades de colesterol. Por otra parte a consecuencia de la interrupción del flujo biliar se altera el mecanismo de feedback del colesterol aumentando enormemente la síntesis de esteroides.

Clínica. Además del cuadro clínico característico de la CBP: aparición en mujeres jóvenes con prurito generalizado, ictericia, melanodermia, hepatomegalia, esplenomegalia, lesiones de raspado, liquenificaciones, neurodermitis, ... aparecen xantomas cuando la colesterinemia supera los 450 mg% y la lipidemia los 1700 mg%, desapareciendo cuando se reducen estas cifras. Los xantomas pueden ser de todo tipo, incluso se justifica la presencia de xantomas tendinosos por la importante hipercolesterolemia que en ocasiones acompaña al cuadro. Llama la atención la gran profusión de lesiones xantomatosas: xantomas eruptivos, tuberosos, y sobretudo xantomas planos, su presencia es prácticamente constante (xantelasma de los párpados y xantomas planos palmares con estriaciones xantomatosas de las caras palmares de las manos). En ocasiones pueden verse incluso placas xantomatosas en la mucosa oral. Se ha descrito este mismo cuadro clínico (prurito, ictericia, xantomas, estriaciones palmares xantomatosas) y biológico (gran aumento de LPC), en casos de hepatitis colostática sin evidencia de CBP (CAROLI y cols. 1973).

Tratamiento. El propio de la CBP. Se ensaya la metiltestosterona (25-50 mg/día sublinguales) y la colestiramina de la misma forma como se usa para la hiperlipoproteinemia tipo IIa, que además tiene la ventaja de disminuir extraordinariamente el prurito.

#### HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS.

Los patrones bioquímicos (tipos del I al V) establecidos para las hiperlipoproteinemias primarias o familiares, pueden aparecer, con mayor o menor expresividad clínica, secundariamente a

enfermedades metabólicas o no, de tipo sistémico.

En el cuadro de la página siguiente se resumen y esquematizan las causas fundamentales de hiperlipoproteinemia secundaria.

Mecanismo etiopatogénico. Existen múltiples hipótesis:

- En la diabetes y en las tesaurismosis (enfermedad de Von Gierke, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Tay-Sachs y enfermedad de Fabry) se produciría una excesiva movilización y transporte de ácidos grasos y lípidos en general, especialmente en la diabetes, al no poder utilizarse los hidratos de carbono, dando lugar a una hiperlipidemia con aumento de prebetalipoproteína e hipertrigliceridemia (tipos IV y V).

- En los procesos que cursan con disgammaglobulinemia (mieloma, linfomas, macroglobulinemia, lupus eritematoso) se han emitido distintas hipótesis según el tipo de dislipemia a que dan lugar.

Las globulinas anormales del plasma fijarían la heparina impidiendo el estímulo normal que esta sustancia ejerce sobre la actividad lipolítica normal del plasma (tipo I).

La fijación de globulinas anormales a las betalipoproteínas retardaría su depuración (tipo II) (SAVIN 1965).

Existen además hiperlipoproteinopatías por autoanticuerpos (tipo I) (BEAUMONT 1969, GLUECK y cols. 1969).

- En las nefrosis existe un aumento de la captación hepática de ácidos grasos (tipo IV), hiperproducción de betalipoproteínas (tipos IV y V), defecto de interconversión beta-prebeta y viceversa, y disminución de la actividad lipoproteinlipasa del plasma heparinizado (tipos I y V) (GITLIN y cols. 1958).

- En el mixedema habría un déficit catabólico de las betalipoproteínas (tipo IIa) (WALTON, SCOTT y DYKES 1965).

- En el alcoholismo y las pancreatitis aguda y crónica existiría una disminución del PHLA por un inhibidor de origen pancreático liberado en las crisis de pancreatitis a partir del tejido necrosado (tipos I y V) (KESSLER, KNIFFEN y JONOWITZ 1963).

- En la porfiria aguda intermitente existiría una hiperproducción de betalipoproteínas (LEVY y LANGER 1969).

## CUADRO III

Hiperlipoproteinemias secundarias

<u>Tipo I</u>	<u>Tipo IIa</u>	<u>Tipo IIb</u> <u>Tipo III</u>	<u>Tipo IV</u>	<u>Tipo V</u>
Disgammaglobulinemia	Disgammaglobulinemia	Disgammaglobulinemia	Disgammaglobulinemia	Disgammaglobulinemia
Nefrosis	Nefrosis		Nefrosis	Nefrosis
Diabetes	Diabetes	Diabetes	Diabetes	Diabetes
Alcoholismo-pancreatitis	Hepatitis Cirrosis		Alcoholismo-pancreatitis	Alcoholismo-pancreatitis
	Mixedema	Mixedema	Mixedema	
	Dieta hipercalórica		Dieta hipercalórica	Dieta hipercalórica
Histiocitosis	Trasplante renal	Trasplante renal	Trasplante renal	Histiocitosis
Leucocitosis	Panhipopituitarismo	Leucosis reticulosis	Feocromocitoma	Mieloma
			Glucogenosis hepática	Hiperinsulinismo
	Hipercalcemia idiopática		Hipercalcemia idiopática	
Ematosis	Porfiria ag. intermitente	enf. de Tangier	Tesaurismosis (E.Niemann-Pick) (E.Gaucher)	E. de Zieve
	Colestasis		Lipoatrofia S. de Werner Progeria	S.Klinefelter
	Gota		Gota	
	Embarazo		Embarazo	
Deficiencia	Excesivo aporte de Colesterol		Tratamiento con estrógenos o estrógenos+progestágenos o corticoides	
			Cushing	
			Hepatitis	



- En los pacientes trasplantados. (CASARETTO y cols. 1974) probablemente la instauración de la terapéutica con corticoides y con inmunosupresores, contribuyen junto con unos niveles más elevados de insulina en plasma que se hallan en estos pacientes, a una hiperlipoproteïnemia por acúmulo anormal de triglicéridos y colesterol que facilita extraordinariamente la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular en este tipo de pacientes. Se desarrollan hiperlipoproteïnemias tipos IIa, IIb, y IV.

- En los otros casos se desconoce por completo el mecanismo probable de desencadenamiento de la hiperlipoproteïnemia secundaria. Incluso se duda, por ejemplo, que en el tipo III existan hiperlipoproteïnemias secundarias (HERRMANN 1970), la mayoría de los pocos casos publicados corresponden a tipos familiares (BAZEX y DUPRE 1972).

No hemos incluido en el cuadro algunos casos que se han publicado recientemente de hiperlipoproteïnemia secundaria asociada a xantomatosis normolipémicas: xantoma plano generalizado e hiperlipoproteïnemia, tipo IIa (MARIEN y SMEENK 1975) o tipo IV (BEAUMONT y cols. 1965, KODAMA, NAKAGAWA y TANIOKU 1972), por considerarse actualmente que formarían parte de un síndrome descrito por BEAUMONT y cols. (1965) consistente en: mieloma, hiperlipidemia y xantomatosis. Debemos reconocer dos variedades de este nuevo síndrome (Mieloma + hiperlipidemia), la primera con xantoma plano disseminado (según los ejemplos citados) y la segunda con xantomatosis hiperlipoproteïnémica según el tipo de hiperlipidemia (CHELAZZI y UCCELLA 1974, COHEN y cols. 1966).

#### APENDICE: HIPOLIPOPROTEINOPATIAS.

Para completar el estudio de las lipoproteïnopatías iniciado en este capítulo, desarrollaremos brevemente los puntos más importantes de las enfermedades por a - e hipo-lipoproteïnemia, a pesar de que dichas afecciones no cursan con verdaderos xantomas, y en realidad solo la primera de ellas (el déficit familiar de alfa lipoproteína) puede mostrar amarillentas placas en la mucosa oral por depósitos de colesterol. Igual que las hiperlipoproteïnemias pueden ser primarias o familiares por defecto metabólico o secundarias a otros procesos.

DEFICIT FAMILIAR DE ALFALIPOPROTEINA.

(Enfermedad de Tangier, a-alfalipoproteinemia).

Enfermedad familiar caracterizada por la falta de alfalipoproteína normal y presencia de pequeñas cantidades de alfalipoproteína antigénicamente distinta a la normal (LEVY y FREDRICKSON 1966). Comporta hipocolesterolemia y ligera hipertrigliceridemia.

Se hallan grandes depósitos de ésteres de colesterol en amígdalas, hígado, bazo, ganglios linfáticos, mucosa intestinal, córnea, piel y células de Schwann, demostrados al microscopio electrónico (FERRANS y FREDRICKSON, 1975). Es diagnóstico el hallazgo de estriaciones amarillo-calabaza en amígdalas y mucosa faríngea. Suele acompañarse de hepatoesplenomegalia y en algún caso de neuropatía periférica (ENGEL y cols. 1967).

Desde el punto de vista dermatológico apreciamos una piel normal, algo engrosada en el tronco, en la que podemos hallar una erupción maculopapulosa persistente con depósitos de ésteres de colesterol en forma de gotitas, y pequeños cristales demostrables con las técnicas histoquímicas especiales para las grasas.

Se cree que es debida a una dosis doble de un gen mutante raro. Los heterocigotos presentan una hipoalfalipoproteinemia sin depósitos de ésteres de colesterol. No tiene tratamiento y el pronóstico es incierto ya que la enfermedad tiene un curso progresivo e inexorable.

El diagnóstico puede confirmarse por la presencia de abundantes ésteres de colesterol, tanto en el estudio cromatográfico de las lesiones cutáneas como en la piel aparentemente sana de estos enfermos (WALDORF, LEVY y FREDRICKSON 1967).

DEFICIT FAMILIAR DE LECITIN-COLESTEROL ACYLTRANSFERASA. (LCAT)

El déficit de LCAT es un error congénito y familiar del metabolismo descubierto recientemente en Escandinavia (NORUM y GJONE 1967). Clínicamente se caracteriza por opacidades corneales, anemia y proteinuria, con plasma de aspecto turbio o lactescente (HOVIG y GJONE 1973).

El LCAT es un enzima producido normalmente por el hígado que actúa sobre las lipoproteínas circulantes catalizando la transferencia de los ácidos grasos de la posición beta de la lecitina al grupo 3 beta-OH del colesterol libre (NORUM 1974). El 75% del colesterol circula esterificado gracias a esta enzima. Su déficit da lu-

gar a bajos niveles de ésteres de colesterol y de lisolecitina en el plasma y en los eritrocitos. Puede acompañarse de anomalías de las lipoproteínas (hipoalfalipoproteinemia) que contiene concentraciones anormales de lípidos con depósitos viscerales de colesterol y ateromatosis precoz (GJONE 1974). Puede hallarse también en el plasma LP-X.

En esta enfermedad se presentan importantes alteraciones renales, y se ha comprobado mediante microscopía electrónica presencia de células espumosas y membranas laminares en riñón, médula ósea y bazo (HAMILTON y cols. 1971), así como histocitos "azul marino" en estos dos últimos (JACOBSEN, GJONE y HOVIG 1972).

### A-BETALIPOPROTEINEMIA.

(Síndrome de Bassen-Kornweig)

Enfermedad congénita motivada por la falta completa de lipoproteína beta. Descrita en 1928 por DRUET, y revisada por SALT en 1960.

Se acompaña de bajos niveles hemáticos de colesterol y triglicéridos por falta de la lipoproteína transportadora, desarrollándose otros mecanismos para trasportar los triglicéridos de cadena larga (BASSEN y KORNWEIG 1950, ISSELBACHER y cols. 1964).

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por un síndrome de malaabsorción con esteatorrea y signos carenciales de vitaminas liposolubles. Existe sufrimiento celular por falta de ácidos grasos esenciales, en las células nerviosas (ataxia de evolución progresiva, retinitis pigmentaria, degeneración corioretiniana), en los eritrocitos (acantocitosis, anemia hemolítica congénita no esferocítica). En la piel puede apreciarse eczema seborreico. El pronóstico se ensombrece con el interesamiento cardíaco (arritmias y paro cardíaco).

Es una enfermedad de carácter familiar como lo demuestra el hecho de hallar hipobetalipoproteinemia en algunos de los familiares de estos pacientes (van BUCHEM y cols. 1966, LEWIS y cols. 1966).

En el tratamiento de estos casos hemos de considerar una restricción grasa en la dieta, asociar grasas poliinsaturadas principalmente ácido linoleico y vitaminas liposolubles, así como ácidos grasos de cadena media.

## HIPOLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS

Puede existir una falsa hipolipoproteïnemia en el síndrome de hemodilución. En el recién nacido y sobretodo en el prematuro existe una hipolipoproteïnemia fisiológica por reducción de las beta y las alfa lipoproteínas (CRUZ HERNANDEZ 1976).

La hipolipoproteïnemia beta en déficits alimenticios (enteropatías por pérdida de proteínas, por aumento de su eliminación), mala absorción, malnutrición, e insuficiencia hepatocelular (por perturbación de su síntesis). Es curiosa la asociación de hipo  $\delta$  a-betalipoproteïnemia con acantocitosis, tanto en los déficits secundarios como en los familiares. Parece probable que dicha acantocitosis sea un fenómeno reversible y debido a alteraciones temporales en las características biofísicas de la membrana eritrocitaria, inducidas por la reducción de las betalipoproteínas circulantes (LAZZARINI ROBERTSON Jr. 1973).

La hipoalfalipoproteïnemia secundaria la encontramos cuando existe una hiperprebetalipoproteïnemia (diabetes, glucogenosis..). También se ha descrito en pacientes afectados de enfermedad isquémica coronaria, por ello BERG, BORRESEN y DAHLEN (1976) creen que esta lipoproteína tendría un efecto protector para esta enfermedad.

### III.- XANTOMATOSIS NORMOLIPEMICAS.

Definimos con este término a un grupo muy heterogéneo de enfermedades que responden a dos hechos:

- presentar xantomas (cutáneos, mucosos, y/o depósitos viscerales con histología típica de xantoma: células espumosas y células gigantes multinucleadas de Touton).

- lípidos y lipoproteínas plasmáticas: normales.

Son entidades muy distintas de las xantomatosis dislipémicas (véase clasificación de las xantomatosis), incluso el tipo de xantomas cutáneos suele ser muy diferente y peculiar para algunas de estas enfermedades como describiremos a continuación. Responden en general a entidades clasificables dentro de uno de estos cinco grupos:

- |  |                   |   |
|--|-------------------|---|
| a) Xantomas solitarios                         | {                 | Xantelasma palpebral<br>Xantoma verruciforme<br>Xantoma gástrico  |
| b) Histiocitosis                               | {                 | Xanthoma disseminatum<br>Xantogranuloma juvenil   |
| c) Enfermedades mielo o reticuloproliferativas | {                 | Xantoleucemia<br>Xantoma plano generalizado   |
| d) Lipidizaciones secundarias                  | (xantomizaciones) |   |
| e) Lipidosis sistémicas                        | {                 | Xantomatosis cerebrotendinosa<br>Beta-sitosterolemia<br>Enfermedad de Wolman<br>Distrofia condrocórnica con xantomas. |

#### XANTELASMA

Es la xantomatosis más frecuente, de todos conocida, que como hecho aislado, no presenta ningún interés especial.

Aparece en individuos de ambos sexos a partir de la cuarta década de la vida y se caracteriza por su exclusiva localización en los párpados, sobretudo en ángulo interno del párpado superior. Se inicia como pequeñas máculas o pápulas amarillentas en dicha localización que confluyen prontamente para formar una placa que len-

tamente va extendiéndose al resto del párpado, más adelgazada al principio y más gruesa a medida que crece. Es asintomática y por lo general bilateral.

La histología nos muestra un acúmulo de células xantomatosas de predilección perivascular. Puede acompañarse de células gigantes de Touton y fibrosis (MONTGOMERY y OSTERBERG, 1938).

Cuando aparece en individuos jóvenes hemos de sospechar una hiperlipoproteïnemia (fundamentalmente tipo IIa), no hemos de olvidar que pueden presentarse también acompañando a un cuadro de xantomatosis dislipémica. En el Xantoma plano generalizado y en el Xanthoma disseminatum pueden presentarse lesiones xantomatosas planas en los párpados, sin embargo el resto de lesiones cutáneas nos facilitarán el diagnóstico adecuado.

En 896 casos de Xantelasma palpebral estudiados en la Clínica Mayo (PEDACE y WINKELMANN 1965) la mayor parte correspondía a lesiones solitarias, y un 2% se asociaba a hiperlipoproteïnemia tipo IIa, sin embargo en el 45% de los casos se trataba de individuos obesos, hipertensos o presentaban signos de insuficiencia cardíaca. THOMSON ha descrito cinco casos de Xantelasma asociado a tirotoxicosis, en dos de los cuales persistía una vez curada la tireopatía.

Creemos que ante un paciente con Xantelasma palpebral debe practicarse una evaluación general clínica y un examen de lípidos y lipoproteínas plasmáticos. En cuanto al tratamiento puede practicarse una escisión quirúrgica (FUCHS 1973) o emplear electrocauterio o causticos locales (ácido tricloracético). Ninguno de estos tratamientos se ha mostrado especialmente efectivo para evitar las frecuentes recidivas.

#### XANTOMA VERRUCIFORME.

Se trata de una lesión xantomatosa normolipémica solitaria de la mucosa oral, de causa desconocida, descrita por SHAFER en 1971.

Desde el punto de vista clínico se presenta como una lesión tumoral, sesil, hiperqueratósica, única, del color normal de la mucosa o algo eritematosa. Suele tener un diámetro inferior a 1'5 cms., de localización predilecta para el paladar duro junto a un molar. Se presenta en individuos de más de cuarenta años.

El estudio histológico nos muestra una lesión de aspecto verrugoso, superficie paraqueratósica y de una forma uniforme elongación de las crestas interpapilares sin aumento de la actividad mitótica. Caracteriza la lesión un denso infiltrado dérmico superficial formado por células espumosas y xantomatosas. Este infiltrado no se extiende a la submucosa.

Se aconseja la extirpación quirúrgica de la lesión, no habiéndose publicado hasta la actualidad casos de recidiva (HOWELL y RICK, 1975).

### XANTOMA GASTRICO.

(Xantelasma gástrico, xantofibroma del estómago).

Se describe con estas denominaciones a una lesión amarillenta, única o múltiple, plana o sobreelevada, de forma redondeada, elíptica o irregular, en la mucosa del estómago.

Se conoce su existencia desde 1910 (ENDO) y suele incidir en un 0,5% de los pacientes explorados por endoscopia (MIZUOKA 1969). Es más frecuente en el sexo masculino y su incidencia aumenta con la edad.

En un tercio de los casos suele ser asintomática pero lo más frecuente es que curse con síntomas de úlcera péptica y anemia (ALERTE 1963), o bien que simule cualquier tipo de patología gástrica (JAVDAN, PITMAN y SCHWARTZ 1974). Puede localizarse tanto en pared anterior como posterior, y por orden de preferencia en fundus (63%), píloro (33%) y cardias (3%), según KAMETANI (1963).

La confirmación diagnóstica se obtiene con el estudio histológico de la lesión, que nos muestra la presencia de células espumosas en la lámina propia de la mucosa gástrica que se tiñen fuertemente con los colorantes para las grasas.

El tratamiento, naturalmente es quirúrgico.

### XANTHOMA DISSEMINATUM.

(Xanthoma multiplex, xantomatosis cutaneo-mucosa diseminada de Montgomery).

El xanthoma disseminatum es una xantomatosis normolipémica asociada frecuentemente a diabetes insípida, en la que el trastorno primario reside en una alteración proliferativa de los histio-

cidos (histiocitosis). Se caracteriza por iniciarse a cualquier edad con lesiones pápulo-tumorales confluentes parduzcas de predilección por regiones de pliegues, y afectar a mucosas y vísceras internas. En ocasiones se asocia también a lesiones osteolíticas. Por todo lo cual la mayoría de los autores, la consideran como una forma relativamente benigna de histiocitosis X.

Aspectos históricos. Su existencia se conoce desde hace más de un siglo (VON GRAEFE 1867, VIRCHOW 1871), y según TANNHAUSER (1950) los casos de POENSGEN (1883), EICHOFF (1884), KOEBNER (1888), TSCHISTJAKOFF (1891), ANDERSON (1892) y AUSSET (1899) correspondían plenamente a la descripción de esta enfermedad. CHAMBARD (1879) fue el primero en señalar el interesamiento laríngeo y traqueal. En 1921, ROSENTHAL y BRAUNISH hacen notar que se acompaña de cifras normales de colesterol en plasma, mientras por otro lado SPILLMAN y WATRIN describen como parte integrante del cuadro la asociación a diabetes insípida señalada ya anteriormente por AUSSET (1899). TANNHAUSER (1950) en su conocida monografía sobre las lipidosis, hace una brillante descripción de esta entidad aportando nuevos casos personales, uno de los cuales que califica de atípico, correspondería a una de las primeras descripciones conocidas del Xantoma plano generalizado. Más recientemente ALTMAN y WINKELMANN (1962) han contribuido especialmente al estudio y conocimiento de esta enfermedad.

Incidencia. Constituye una entidad rara según se deduce del escaso número de casos publicados (ALTMAN 1962).

Afecta con preferencia a los varones (relación 3/1). Solo en una publicación (MACKENZIE 1882) existe una referencia de presentación en tres miembros de una misma familia, de lesiones que clínicamente podrían asimilarse a este proceso. La antigüedad de esta publicación y el hecho de que no se hayan observado otros casos familiares, impiden considerar la posibilidad de un factor genético.

Clínica. Los síntomas cutáneos son los iniciales en la mayoría de los casos. Suele debutar con eritemas regionales en ocasiones extensos, con tumefacción y edema acompañados de prurito y febrícula (ALTMAN y WINKELMANN 1962, FRANK y WEIDMAN 1952, PIERINI y BORDA 1955). En la cara el eritema adopta un aspecto rosaceiforme y a veces deja pigmentaciones con puntos amarillentos (FINNEY, MONTGOMERY y OSTERBERG 1938) o con aspecto de cloasma.



De manera progresiva van brotando múltiples lesiones que inicialmente son papulosas, a veces de aspecto algo inflamatorio e incluso en ocasiones pruriginosas. Son elementos de pequeño tamaño, generalmente como una cabeza de alfiler o una lenteja, de superficie plana y de color caoba, gamuza, marrón o rojo anaranjado. En ocasiones llegan a ser pápulas negruzcas o incluso tan negras que simulen un lentigo (DUPERRAT, NGUYEN y NGUYEN 1959). Evolucionan en forma de brotes y se distribuyen con tendencia a formar focos o grupos irregulares, dispuestos de manera más o menos simétrica. Tienen especial preferencia para localizarse en los pliegues (axilas, huecos antecubitales y poplíteos, región inguinal y periné) y áreas periorificiales (párpados, comisuras bucales, mentón, región perianal y perigenital), pero también pueden afectar caras laterales del cuello, tronco, región sacra y superficies de flexión. Se ha citado el que estas lesiones acostumbran a distribuirse tanto más distanciadas entre sí cuanto más alejadas están de los pliegues. En genitales suelen disponerse en línea recta siguiendo el rafe perineoescrotal. Es excepcional el interesamiento del lecho ungueal (WINKELMANN y BOURLOND 1965).

En fases más avanzadas algunas lesiones se hacen confluentes y otras aumentan de volumen volviéndose nodulares e incluso sessiles o pedunculadas simulando un molluscum contagiosum sin umbilicación central. Por confluencia, sobretodo en escroto, ingles, periné, genitales y axilas, pueden dar lugar a masas verrucoides con profundos pliegues, y en otros puntos tales como el mentón, placas amarillentas profundamente infiltradas que alcanzan tamaños de más de 5 cm. de diámetro.

En algunos enfermos las lesiones papulosas o verrucoides coexisten con otras aplanadas de color amarillento, de aspecto similar al de los xantomas planos o bien adquieren tonalidad achocolatada. Es frecuente el xantelasma palpebral (WEIDMAN y SCHAFFER 1937).

En fases de involución las lesiones primeramente prominentes se aplanan y reblandecen adquiriendo un aspecto atrófico con piel brillante de reflejos metálicos, cubriéndose en ocasiones de finas telangiectasias o bien se deprimen dejando a veces un aspecto varioliforme de la piel, un estado poiquilodérmico con mayor o menor fibrosis, o simplemente pigmentaciones en forma de manchas más o menos extensas.

En un 60% de los casos existe afección de mucosas, por orden de frecuencia: mucosa oral, conjuntival, tracto respiratorio superior e incluso mucosa rectal (KALZ, HOFFMAN y LAFRANCE 1970, BARRIERE y cols. 1973, dUVIVIER, WITHAM y FEIWEL 1974, FIEVEZ y cols. 1973, WEIDMAN y SCHAFFER 1937). Las lesiones de mucosa oral (mucosa yugal, labios, encías, lengua, amígdalas, paladar) y nasofaringe son muchas veces las primeras en aparecer. Más adelante pueden afectarse epiglotis, cuerdas vocales, aritenoides o la totalidad de la laringe, ocasionando voz ronca, apagada, dificultades en la deglución, o incluso disnea y dificultades respiratorias tan graves que en ocasiones han sido tributarias de traqueotomía (BOURLOND y DUPONT 1962, CHAMBARD 1879, FINNEY 1931, GITTING 1928, PUSEY 1908, RHODES 1906, SIEMENS 1921, TURNER, DAVIDSON, y WHITE 1925, WEIDMAN y FREEMAN 1924) o incluso han llegado a ocasionar la muerte por asfixia debido a la estenosis laríngea (FINNE y cols. 1932, FONSECA, OSSWALD y NICOLAU 1972).

HIRSCHBERG (1874) fue el primero en describir la localización ocular de esta afección, donde las lesiones aparecen en forma de nodulillos o placas de color rosado, blanquecino o anaranjado, localizándose preferentemente en conjuntivas, esclerótica o córnea (LIEBMAN y cols. 1966, STEVANOVIC, LALEVIC y MAJCAN 1977), y situadas muchas veces en región epibulbar o limbo esclerocorneal. Pueden ocasionar pérdida brusca de la visión por obstrucción de la arteria central de la retina (WINKELMANN y BOURLOND 1965).

Sintomatología visceral. El xanthoma disseminatum puede afectar a diferentes vísceras. No existe correlación entre la extensión de las lesiones cutáneas y mucosas con el interesamiento visceral.

En aparato respiratorio puede existir afección traqueobronquial dando lugar a masas de contornos irregulares que simulan imágenes ganglionares o remedan una tuberculosis pulmonar, y que junto con la afectación laríngea constituyen las únicas complicaciones graves de la enfermedad.

Referente al sistema neuroendocrino, si bien se han descrito casos con retraso mental, alteraciones de la personalidad (GOTTRON 1942, HALPRIN y LORINCZ 1960), anhidrosis, y disminución de la libido (WINKELMANN y BOURLOND 1965), con todo el signo más característico es la presencia de una diabetes insípida, en el 60% de los casos. Suele ser moderada y fácilmente controlable con pitresina e incluso remite espontáneamente (TATE 1932, THANNHAUSER

1950, MAMOU, CARTEAUD y LUMBROSO 1953). La poliuria no excede de los 4-6 litros diarios y la densidad de orina no desciende de los 1004.

En aparato digestivo puede haber hepatoesplenomegalia con hipercolesterolemia secundaria a obstrucción de vías biliares e ictericia (GADRAT 1954, GITTING 1928, SIEMENS 1921, SPILLMAN y WATRIN 1919, TREPAT y cols. 1967). Se cree que la causa de esta obstrucción es precisamente la infiltración xantomatosa en este nivel, tal como se ha podido comprobar por necropsia (FREEMAN 1922, GRIFFITH 1922).

En aparato circulatorio se han señalado alteraciones electrocardiográficas sin molestias subjetivas (BOURLOND y DUPONT 1962), posiblemente sean simples asociaciones casuales.

En el resto de aparatos no hay sintomatología evidente. El estado general suele estar conservado, salvo algún enfermo que presente astenia, febrícula o pérdida de peso.

Laboratorio. Solo en contados casos se ha señalado una anemia discreta (FRANK y WEIDMAN 1952, PIERINI y BORDA 1955), y en algún caso disgamaglobulinemia: gamapatía monoclonal (ALTMAN y WINKELMANN 1962), mieloma IgG (MAIZE, AHMED y PROVOST 1974), probablemente asociaciones casuales. Practicamente en todos los casos existe normalidad de los lípidos y lipoproteínas plasmáticos, ya que en los únicos casos en que se ha señalado una hipercolesterolemia (GITTINGS 1928, GRIFFITH 1922, STICKLER y PINKEL 1959, WEIDMAN y FREEMAN 1924, WINKELMANN y BOURLOND 1965) se ha interpretado como secundaria a hepatopatía. En el caso de STEVANOVIC y cols. (1977) existía una hipertrigliceridemia aislada.

Radiología. Además de alteraciones óseas diversas sin relación con la enfermedad fundamental (HORSFALL y SMITH 1953; SILINKOVA-MALKOVA y cols. 1972), se han descrito imágenes osteolíticas de huesos craneales, principalmente frontal y parietales, costillas y metacarpianos (TOURAINÉ y cols. 1975, PIÑOL y cols. 1969); así como hundimiento de la silla turca (VON BRAUN-FALCO y BRAUN-FALCO 1957). En el caso de EISERT (1960) existían lesiones claras de granuloma eosinófilo en varios huesos del cuerpo.

Histología. Clásicamente se admite que el cuadro histológico es característico. En un principio reaccional con proliferación específica de histiocitos maduros que presentan un citoplasma eosinófilo y voluminoso típico, que no ofrece en los primeros estadios evidencia de acumulación de lipoides. En fases más avanzadas el

citoplasma se vuelve espumoso y granuloso, los núcleos se multiplican y junto a células bi o trinucleadas se observan otras plurinucleadas también con discreto acúmulo de lipoides (BARRIERE y cols. 1973, STEVANOVIĆ y cols. 1977). Las reacciones citoquímicas demuestran que se trata de colesterol, coloreable en el Sudán III y el Sudán IV. La coloración de Schultz iluminada con luz polarizada demuestra abundantes cristales birrefringentes. Con el PAS pueden evidenciarse granulaciones positivas en algún alemento (BOURLOND y DUPONT 1962).

Este cuadro general puede variar ligeramente según la adición de mayor o menor número de fibroblastos en fases avanzadas, o de linfocitos, mastocitos, neutrófilos y algún eosinófilo en fases iniciales (PERROT y cols. 1972, BARRIERE y cols. 1973, FIEVEZ y cols. 1973). En algún caso existe una proliferación concomitante de melanocitos que puede simular un lentigo (DUPERRAT, NGUYEN y NGUYEN 1959).

Se ha demostrado la histología típica del xanthoma disseminatum en el estudio necrópsico de las vísceras afectadas (LYLE y cols. 1960).

En otros casos en que pudo realizarse el estudio necrópsico (CHAMBARD 1879, FINNEY 1931, FRANK y WEIDMAN 1952, GRIFFITH 1922, TURNER, DAVIDSON y WHITE 1925, FIEVEZ y cols. 1973), se halló afecta la mucosa respiratoria en la mitad de los casos. Se hallaron igualmente masas xantomatosas en cerebro (hipófisis, tuber cinereum y epífisis), y con mayor frecuencia en suprarrenales, riñones, tejido conectivo de músculos esquelético y tejido intersticial de miocardio (infiltrados xantomatosos), paredes del estómago, ovario, ganglios linfáticos y vías biliares.

Xantosiderohistiocitosis. HALPRIN y LORINCZ (1960) utilizaron este término para describir las características clínicas e histológicas de un caso que asimilaron al Xanthoma disseminatum. Se trataba de un varón de 45 años de edad que presentaba lesiones nodulares que infiltraban planos profundos musculares, y placas extensas esclerodermiformes de coloración marrón-verdoso de predilección por regiones de pliegues y crestas ilíacas. Se acompañaba de sintomatología general: astenia, pérdida de peso, anorexia, vómitos, diarrea, impotencia y atrofia muscular generalizada. En el cuadro biológico destacaba una plaquetopenia y una hipocalcemia. La histología no difería de la típica del Xanthoma disseminatum pero la coloración para el hierro mostraba depósitos granuloso intracitoplásmicos.

nicos fuertemente teñidos.

FRANK y WEIDMAN (1952) publicaron un caso muy semejante al anterior, también con infiltración de planos musculares y anemia discreta.

ALTMAN y WINKELMANN (1962) en su revisión del Xanthoma disseminatum incluyen un caso superponible a los dos anteriores, que además presentaba hipergammaglobulinemia con proteinuria de Bence Jones. Tanto en este caso como en el anterior igualmente se comprobó la existencia de depósitos de hierro en los infiltrados xantomatosos.

En un caso publicado recientemente (MAIZE, AHMED y PROVOST 1974) las lesiones recordaban extraordinariamente a las de esta forma peculiar de Xanthoma disseminatum, en una paciente de 87 años de edad con mieloma Ig G, sin embargo los autores no refieren dicha similitud con los casos anteriormente descritos a pesar de citarlos en la bibliografía de su trabajo por otros motivos. En este caso no se practicó una tinción para el hierro.

Probablemente la existencia o ausencia de hierro no constituye una característica especial sino tan solo un fenómeno secundario que puede presentarse en determinados momentos evolutivos de la enfermedad.

Tratamiento. En la mayoría de los casos es preferible dejar de evolucionar al proceso por sí mismo, que puede permanecer estacionario durante años o involucionar espontáneamente (VANDEKERCKHOVE 1966). No se ha demostrado la eficacia de ninguna droga, teóricamente debería regresar con citostáticos (vinblastina, clorambucil) KALZ y cols. (1970) señalan que la corticoterapia evita la recidiva de las lesiones previamente electrocoaguladas o tratadas quirúrgicamente (WASSILEW, ROHDE y JANNER 1977). La radioterapia puede ser eficaz en alguna lesión aislada.

Tiene más interés controlar la diabetes insípida cuando se presenta, y vigilar la posibilidad de complicaciones obstructivas a nivel laríngeo o traqueobronquial, así como la afectación ocular, que pueden ser causa de muerte o ceguera respectivamente.

#### XANTOGRANULOMA JUVENIL.

(Nevoxantoendotelioma, xantoma juvenil, nevoxantoma, granuloma juvenil de células gigantes, histiocitosis benigna eruptiva).

Se conoce con estas denominaciones a una xantomatosis

normolipémica tubero-eruptiva diseminada del niño, representada por un granuloma cutáneo, raramente visceral, y que en todos los casos tiende a la regresión espontánea.

Aspectos históricos. La primera descripción conocida de esta enfermedad se debe probablemente a ADAMSON (1905), calificando al "caso princeps" de Congenital xanthoma multiplex, para diferenciarlo de los xantomas que aparecen en los adultos. Treinta años más tarde este autor acepta la denominación de MacDONAGH (Naevo-xanthoendothelioma) y cita como probables casos anteriores al suyo, los de KOEBNER (1888), JACKSON (1890) y TCHISTIAKOFF (1890).

La individualidad de este cuadro se debe a MacDONAGH (1912) quien hace un estudio en cinco casos, dos personales y tres recogidos de la literatura en los que se incluye un nuevo caso de ADAMSON (1911). En todos estos casos se trata de una erupción profusa y diseminada de elementos tuberosos desarrollados en los primeros meses de la vida, este autor mantiene que las lesiones "son nevus del tipo de endotelioma y que durante su disolución se cargan de lípidos, adoptando la apariencia xantomatosa" por lo cual propone la denominación de Naevoxantho-endothelioma, que se ha mantenido en vigencia hasta hace pocos años.

Posteriormente aparecen nuevas publicaciones y nuevas denominaciones: ARTZ (1918) "xantoma juvenil", LOUSTE y PIGNOT (1931) "xantoma tuberoso eruptivo", POLANO (1940) "xantelasma neviforme", CROCKER (1951) "xantomas diseminados", término inadecuado por su posible confusión con el Xanthoma disseminatum, error que dicho autor reconoce años más tarde (CROCKER 1971), etc...

Avances positivos en el conocimiento de esta entidad constituyen las consideraciones de SENEAR y CARO (1936) que después de una revisión detallada creen que se trata de un tumor de origen histiocitario. En 1941 SENDRAIL y BAZEX indican la importancia que tiene el hecho de que esta enfermedad curse sin alteración de los lípidos séricos.

HELWIG y HACKNEY (1954) hacen un estudio histopatológico en 140 casos y consideran que se trata de un proceso inflamatorio y no névico, de aparición juvenil y regresión espontánea, proponiendo el término de Xantogranuloma juvenil, de mayor aceptación en la actualidad. Monografías extensas y actuales sobre este tema las constituyen las tesis de LAURET (1968) y NAVARRO (1969) en un estudio sobre 235 casos recopilados.

Clinica. Se inicia normalmente dentro del primer año de la vida o poco después, excepcionalmente en adultos (DEGOS y cols. 1974, GIANOTTI y ZINA 1969, RODRIGUEZ y ACKERMAN 1976, MEYNADIER y cols. 1976, DAVIES y MARKS 1977) y se caracteriza por una erupción generalizada de elementos papulo-tuberosos, eritematosos en un principio, amarillentos o del mismo color que la piel normal, redondeados y sin predilección especial por ninguna localización. No tienen tendencias a confluir y sí a involucionar espontáneamente en todos los casos al cabo de un año aproximadamente de su aparición, dejando una piel de aspecto atrófico y anetodérmico. El Xantogranuloma juvenil es la xantomatosis más frecuente en la infancia (CROCKER 1951), y probablemente el caso de mayor número de elementos (más de 270) sea el de CONEJO, MARTINEZ y NAVARRETE (1974), en contraste se han publicado casos de Xantogranuloma juvenil a tumor único (CRUZ y cols. 1971, QUIÑONES y cols. 1973. COLOMB, LATARCHE y VITTORI 1971). Se citan casos también con afección de la mucosa oral (NAVARRO 1969).

No es frecuente la afectación visceral en el Xantogranuloma juvenil, sin embargo es de gran interés su conocimiento. La participación ocular es la localización extracutánea más frecuente y cuyo error diagnóstico puede llevar a una innecesaria enucleación como ya ha ocurrido en varias ocasiones (BLANK, EGLICK, y BEERMAN 1949, NEWELL 1957). Las lesiones oculares suelen afectar inicialmente al iris que adopta un aspecto "pantanosos" origen de glaucomas secundarios por atrofia que pueden conducir a la ceguera (CLEASBY 1961, SANDERS 1965). Otra localización que puede conllevar consecuencias graves es la afectación orbitaria por la comprensión mecánica que supone (GAYNES 1967) dando lugar a fiebre, proptosis y desmineralización ósea. También se han citado el interesamiento epibulbar (COGAN, KUWABARA y PARKE 1958, PIÑOL AGUADE, CASTELLS, y GRIMALT 1967) y del polo anterior (GAY, GONZALEZ y NUÑEZ-TORRO 1972).

Además de la participación ocular pueden afectarse otras vísceras como pulmón (ALEGRE y DENST 1958, LOTTSFELDT y GOOD 1964, FORD, THOMPSON y BLADE 1950, SCOTT, MORROW y PAYNE 1948), hígado (GIANOTTI 1969, LEVER 1959), bazo (NOLD 1959), tubo digestivo (BAZEX 1962, ALERTE 1963, SCHWARTZMAN y ELKAN 1955), gónadas (HURIEZ, DESMONDS y AGACHE 1967, MINKOWITZ, FRIEMAN, y HENNIGER 1965) y pericardio (WEBSTER, REISTER, y HARMAN 1966) casos en que está indicada una terapéutica quirúrgica agresiva.

Es muy importante reseñar que la afección visceral puede aparecer como única manifestación de la enfermedad, siendo en estos

casos muy difícil el diagnóstico clínico (NEWELL 1957, HELWIG y HACKNEY 1954).

Histología. En sus primeras fases se caracteriza por una proliferación de células histiocitarias en dermis superior y media, con células inflamatorias (linfocitos, eosinófilos) de disposición preferentemente perivascular. Lentamente estas células histiocitarias van aumentando de tamaño y su citoplasma se torna más eosinófilo y espumoso, con tendencia a confluir en nidos que rodean a los vasos, de aquí que MacDONAGH (1912) creyera que tal infiltración fuera de origen endotelial.

Cuando la lesión está ya completamente desarrollada ofrece un aspecto de granuloma con células inflamatorias, células xantomatosas (espumosas) y células gigantes multinucleadas tipo Touton o células gigantes a cuerpo extraño (LEVER 1959). Pueden verse además elementos de aspecto fibroblástico, que se hacen especialmente abundantes en fases avanzadas del proceso con proliferación fibroconectiva que rodea al granuloma, y termina por desaparecer (SENEAR y CARO 1936).

En alguna ocasión se ha citado proliferación concomitante de mastocitos (GADRAT 1952, de VILLEZ y LIMMER 1975) probablemente por asociación casual.

Etiopatogenia. Existen diferentes opiniones referentes al origen etiopatogénico y a la posición nosológica del Xantogranuloma juvenil. Originariamente MacDONAGH (1912) creía que se trataba de un proceso de origen névico de células endoteliales con xantomización posterior, merced a la edad de aparición de la enfermedad y a la predilección fundamentalmente perivascular del infiltrado. Esta idea, muy discutida, se ha ido abandonando paulatinamente a medida que nuevos conocimientos han ido enriqueciendo este capítulo de las xantomosis. Dificilmente puede sostenerse el origen névico del proceso si tenemos en cuenta el polimorfismo de las células del infiltrado, la integridad de los capilares y la tendencia a la involución espontánea de las lesiones (BAZEX y DUPRE 1972).

Otra teoría probablemente más acertada es la de considerarlo como un granuloma inflamatorio benigno en el que algunos elementos sufrirían transformación xantomatosa, y de esta forma quedaría explicada su tendencia terminal a la fibrosis y curación espontánea; de aquí la denominación actual de Xantogranuloma juvenil (HELVIG y HACKNEY 1954). FLEISCHMAJER (1960) en su importante li-



bro sobre las dislipidosis, piensa igualmente que se trate de un proceso reaccional de origen histiocitario.

Por último existe un grupo de autores que piensan que podría considerarse como una forma benigna de histiocitosis X. Apoyarían esta hipótesis los siguientes hechos: el hallazgo de lesiones xantomatosas normolipémicas en las histiocitosis X (ALTMAN y WINKELMANN 1963), en ocasiones muy semejantes a las del Xantogranuloma juvenil (HAMBRICK y UGEL 1968); la semejanza clínica y anatomopatológica con formas consideradas como benignas de histiocitosis X, como la enfermedad de ILLIG-FANCONI (PONS y ABULAFIA 1972); el origen histiocitario de la proliferación confirmado por microscopía electrónica (GONZALEZ-CRUSSI y CAMPBELL 1970, ESTERLY, SAHIHI y MEDENICA 1972); y la posibilidad de afectación extracutánea que para algunos autores (CROCKER 1971, BEARE 1972) sería suficiente para considerar que se trata de una histiocitosis sistémica.

Un hecho reciente a tener en cuenta es la curiosa asociación Xantogranuloma juvenil con neurofibromatosis de Recklinghausen, que desde 1938 se ha ido repitiendo en la literatura (ANDERSON 1938, NOMLAND 1954, MARTEN y SARKANY 1960, SOURREIL y cols. 1966 y 1969, OKISAKA y cols. 1970, JENSEN, SABHARWAL y WALTER 1971, BOPP y cols. 1972, PIÑOL AGUADE y cols. 1967, DUPERRAT, GOETSCHEL y PUISSANT 1977) algunos casos con neurofibromatosis bien desarrollada, pero generalmente solo con manchas "café au lait" con o sin antecedentes familiares de neurofibromatosis. Esta extraña asociación sugiere de nuevo la idea original de MacDONAGH del origen névico del Xantogranuloma juvenil.

Recientemente se ha descrito un caso de asociación con forma benigna de enfermedad de Niemann-Pick (SIBULKIN' y OLICHNEY 1973).

Tratamiento. Se aconseja una exploración general para descartar interesamiento visceral, único caso en que puede aconsejarse una actitud terapéutica quirúrgica, si existe peligro de invasión o compresión de un órgano vital (interesamiento orbitario, ocular, pericardico,...). En el interesamiento ocular orbitario se ha utilizado con buenos resultados la radioterapia superficial (HEDGES 1959, GLEASBY 1961, GAYNES 1967) y la corticoterapia mejoró la proptosis en un caso (GAYNES 1967).

En los casos puramente cutáneos la norma es la conducta expectante, ya que el proceso involucionará espontáneamente en unos meses.

XANTOLEUCEMIA.

(Leucemia mielomonocitaria infantil con xantomas)

La Xantoleucemia es una xantomatosis normolipémica del niño que se asocia siempre con leucosis mielomonocitaria y en la mitad de los casos con enfermedad de Recklinghausen. El pronóstico es grave y la evolución mortal en la mayoría de los casos.

Aspectos históricos. El término de Xantoleucemia fue utilizado por primera vez por DENYS y MALBRAIN (1954) en un niño de un año de edad que presentaba una xantomatosis papulosa difusa normolipidémica que precedió en tres meses a una leucosis mielomonocitaria con hipergammaglobulinemia. Cuadros semejantes se habían publicado con anterioridad con otras denominaciones (THELANDER, CRANE y LANMANN 1949, THELANDER 1954, FREUD y cols. 1954) este último diagnosticado primeramente de Xanthoma disseminatum, hasta que desarrolló la leucosis y una reticuloendoteliosis sistémica.

A partir de entonces hasta la actualidad han ido apareciendo nuevas publicaciones sobre esta nueva entidad (ROYER, BLONDET, y GUIHARD 1958, SCHAISON y cols. 1970, WEISGERBER y cols. 1972) estudiada fundamentalmente por el grupo que dirige J. Bernard del Hospital de Saint-Louis de París, de donde proceden las tres últimas citas bibliográficas mencionadas. En el momento actual existirán unos 30-35 casos publicados, 28 de los cuales han sido recogidos por dichos autores.

La erupción cutánea es máculo-papulosa diseminada, en ocasiones con componente purpúrico, y en otras prácticamente superponible a un Xantogranuloma juvenil, pero el cuadro histológico nos descartará esta posibilidad. Los xantomas suelen preceder a la enfermedad hematológica.

Un hecho que llama la atención en el cuadro clínico es la frecuente asociación con manchas "café au lait" (50% de los casos) tal como puede ocurrir en el Xantogranuloma juvenil (LARREGUE y cols. 1972, ROYER, BLONDET y GUIHARD 1958, UMBERT y cols. 1973. DOMINGO, UMBERT y MONTSERRAT-COSTA 1976, LIEBMAN y cols. 1966).

El cuadro hemático en estos pacientes se caracteriza por una leucemia mielomonocítica (o leucemia mieloide crónica tipo juvenil de los anglosajones) que aparece en niños pequeños con gran hepato y esplenomegalia, poliadenopatías, anemia, leucocitosis con desviación a la izquierda y monocitosis, aumento de la serie blanca con blastos mielomonocíticos, aumento de la Hb F, alteraciones in-

munológicas y ausencia del cromosoma Filadelfia (Ph<sub>1</sub>).

Resumimos en el cuadro adjunto las características clínicas y bioquímicas más importantes de esta enfermedad:

#### CUADRO IV: Xantoleucemia

(Tomado de SCHAISON y cols. 1970)

Xantomas	100% de los casos
Leucosis	100% de los casos
Mielemia	100% de los casos
Hipergammaglobulinemia	100% de los casos
Anemia	100% de los casos
Esplenomegalia	100% de los casos
Hepatomegalia	95% de los casos
Monocitosis	95% de los casos
Trombopenia	90% de los casos
Adenopatías	75% de los casos
Hb F	65% de los casos
Signos hemorrágicos	60% de los casos
Manchas "café au lait"	50% de los casos
Signos de histiocitosis X	35% de los casos

El examen histológico de los xantomas es característico en la mayoría de los casos, células espumosas con tinción para las grasas positiva. En ocasiones se observan elementos eosinófilos con epidermotropismo, imágenes semejantes a las que se observan en las histiocitosis X.

Evolución. En los casos estudiados la evolución ha sido:

- hacia la muerte en menos de dos años (en el 65% de los casos). El aumento de Hb fetal y la trombopenia son signos de mal pronóstico.

- regresión de la sintomatología con mejoría del estado general, en el resto de los casos. Existen dos casos de supervivencia a los doce años, y siete casos de supervivencia a los cinco años.

Etiopatogenia. No determinada. La presencia de signos de enfermedad de Recklinghausen, tal como ocurre en el Xantogranuloma juvenil, obligan a emparentar ambas afecciones, además existe el hecho común de aparición en la misma edad de la vida. El cuadro

histológico difiere en cada caso y no permite sustentar que se trate del mismo proceso. Sin embargo en los casos de Xantogranuloma juvenil, sobretodo con manchas "café au lait", interesa descartar la posibilidad de que se trate de una Xantoleucemia.

Por otra parte existen datos a favor de que se trate de un cuadro incluíble dentro de las histiocitosis X, sobretodo por el aspecto purpúrico de algunas de las lesiones, la concomitancia con lesiones de tipo seborreico, y algunas de las características del infiltrado cutáneo citadas anteriormente.

Lo más lógico es que los xantomas cutáneos sean por lipidización secundaria al proceso hematológico principal, de la misma forma, como inexplicablemente en el adulto, una leucosis o un plasmocitoma pueden dar lugar a un Xantoma plano diseminado, en un niño un proceso de dicha índole daría lugar a este cuadro individualizado que denominamos Xantoleucemia.

No se ha publicado ningún caso semejante en personas adultas, lo que obliga a reconsiderar a la leucosis mielomonocítica infantil como una entidad independiente dentro de las leucosis (WEISGERBER 1972).

FREUD y cols. (1954) aseguran hallar cuerpos de inclusión en todos los órganos afectados de la reticuloendoteliosis que acompañaba a su caso de Xantoleucemia, y atribuyen probablemente a un virus la etiología de este proceso. Estos hallazgos no se han repetido en otros casos publicados.

#### XANTOMA PLANO DISEMINADO

(Xantoma plano generalizado o difuso normolipémico, plasmocitoma gamma xantomatoso plano normocolesterolémico, xantelasma generalizado).

Conocemos con dicha terminología a una xantomatosis normolipémica de curso crónico que se presenta como grandes placas amarillentas que van cubriendo paulatinamente la superficie corporal, y se asocia en la mayoría de los casos con un plasmocitoma. Constituye junto con la Xantoleucemia un subgrupo dentro de las xantomatosis normolipémicas, caracterizado por su asociación prácticamente constante con enfermedad mieloproliferativa.

Aspectos históricos. Debemos a ALTMAN y WINKELMANN (1962) la individualización de esta enfermedad como entidad propia, en un trabajo que se cita como clásico de este tema, en que se estudian

cinco casos inéditos, y se revisan tres casos anteriores (TANNHAUSER 1950, BORRIE 1958, STEWART y FINN 1960). En este mismo año MULLER (1962) publica un nuevo caso de esta enfermedad. Como vemos las primeras descripciones de la misma son relativamente recientes, y es muy probable que casos semejantes fueran etiquetados anteriormente como xantomas diseminados. Llama la atención que en los textos de Dermatología que más se usan, se hace escasa referencia a esta entidad.

DEGOS (1963) presentó un caso a la Sociedad Francesa de Dermatología y Sifiliografía, clínicamente superponible a los descritos posteriormente, señalando su rareza y equiparándolo al caso de QUEYRAT y LAROCHE (1920) que con toda probabilidad sería el "caso princeps". Estos autores presentaron bajo la denominación de "Xanthome plan generalise" un varón de 48 años de edad que desde hacía 3-4 años presentaba placas amarillas (color gamuza), ligeramente sobreelevadas y simétricamente distribuidas por las zonas expuestas al roce. El examen histológico mostraba un infiltrado lipídico en banda, Sudán positivo sin células xantomatosas multinucleadas. La exploración general por aparatos y la colesterolemia fueron normales.

En España solo NOGUER DEBRAY (1963) publica un caso cuya descripción encaja perfectamente en este cuadro.

Clinica. Debemos aclarar primeramente que pueden hallarse xantomas planos como parte integrante de las manifestaciones cutáneas de distintas xantomatosis dislipémicas (hiperlipoproteinemia tipos IIa, IIb, III y Cirrosis biliar xantomatosa) y en el Xanthoma disseminatum en forma de placas xantelasmoideas que desbordan los límites palpebrales. En el Xantoma plano diseminado estas placas xantomatosas adquieren unas peculiaridades que le distinguen de los casos anteriores.

Es un enfermedad de rara incidencia que afecta por un igual a ambos sexos, e incide en individuos adultos. Generalmente comienza sin prodromos, o bien después de estados eritrodérmicos, eczematosos o exfoliativos de la piel (FLEISCHMAJER, HYMAN y WEIDMAN 1964, LYNCH y WINKELMANN 1966, WALKER y SNEDDON 1968, JAMES y GOLD 1976). Van apareciendo de forma progresiva máculas amarillentas o amarillo-calabaza, que confluyen lentamente en extensas placas que van ocupando gran parte de la superficie corporal. Suele comenzar por zonas de exposición, cara, en párpados, a modo de xantelasmas (NOGUER DEBRAY 1963, BORRIE 1958, ABELL y BORRIE 1974,

JAMES y GOLD 1976) cuello, parte superior del tronco, extremidades superiores, y posteriormente ocupan el resto del tronco y extremidades inferiores. Es característico ver islotes bien limitados de piel sana alternando con placas amarillentas que ofrecen bordes de contorno irregular pero bien delimitado, dando la impresión de ofrecer relieve sobre la piel normal, lo que no se confirma al palpar las lesiones. Se ha mencionado la predilección por ocupar antiguas cicatrices (FLEISCHMAJER y cols. 1964, POSSICK 1969, DOMONKOS 1975), presentando el fenómeno de Kobner.

La importancia de este cuadro clínico es que precede siempre, en ocasiones durante muchos años, a una enfermedad sistémica de orden mieloproliferativo, por orden de incidencia: un mieloma múltiple (LENNARD-JONES 1960, NEUFELD, MORTON y HALPENNY 1964, BEAUMONT y cols. 1965, BAZEX, DUPRE y ABRAVANEL 1965, LYNCH y WINKELMANN 1966, AUBERT y cols. 1967, FEIWEL 1968, MOSCHELLA 1970, MARIEN y SMEENK 1975), una gammapatía monoclonal (MULLER 1962, POSSICK 1969, DEGOS y cols. 1969, KODAMA, NAKAGAWA y TANIOKU 1972, HAMMAR 1974, WEBER y PILGRIM 1974, SHELLEY y RAWNSLEY 1975), una leucosis (LYNCH y WINKELMANN 1966, FREDRICKSON 1971, BAZEX y DUPRE 1972) o un linfoma (WALKER y SNEDDON 1968, FREDRICKSON 1971, BAZEX, DUPRE y CHRISTOL-JALBY 1970, HAQQANI y HUNTER 1976). Se ha publicado un caso con macroglobulinemia aislada, sin lesiones óseas ni medulares (MILLARD 1973).

El plasmocitoma se halla aproximadamente en la mitad de los casos de Xantoma plano diseminado, generalmente es gamma y en pocos casos beta. Cuando es gamma por lo general gamma-A. Suele ser un plasmocitoma con pocas manifestaciones clínicas, de evolución crónica y en ocasiones asociado a crioglobulinemia (FEIWEL 1968, KODAMA y cols. 1972, HAMMAR 1974).

En algunos casos no se hallan manifestaciones clínicas ni bioquímicas de enfermedad sistémica, casos idiopáticos (BORRIE 1958, ABELL y BORRIE 1974) sin que por ello pueda descartarse dicha posibilidad. También existen casos con regresión espontánea (KINT 1961, FLEISCHMAJER y cols. 1964, LYNCH y WINKELMANN 1966) dejando lesiones residuales de aspecto anetodérmico.

En algunos casos se ha citado interesamiento de mucosas (LINDESKOG y GUSTAFSON 1972, BAZEX y cols. 1965, POSSICK 1969) así como concomitancia con lesiones petequiales (BAZEX y cols. 1965, WEBER y PILGRIM 1974). Otras asociaciones no se han repetido a lo largo de la literatura, y serían probablemente casuales: con en-

fermedad de Ehlers-Danlos (BOVENMYER y CAPLAN 1963), acrodermatitis crónica atrófica (CRAMER 1968), hipogonadismo (STEWART y FINN 1960), hemorragias viscerales (WEBER y PILGRIM 1974). El caso de SHELLEY y RAWNSLEY (1975) de casi 20 años de evolución, asociado a gammapatía monoclonal Ig G, sin mieloma ni anticuerpos antilipoproteínas, ofrece la curiosidad de asociarse a un granuloma de células plasmáticas de tipo reactivo manifestado por tumores y nódulos en lugares de roce, exclusivamente de la piel afectada por el xantoma, y que aparecieron en el curso de un tratamiento con indometacina y desaparecieron al terminar el mismo.

En tres casos se ha citado fotosensibilidad (WALKER y SNEDDON 1968, MARKS y WILSON JONES 1971, JAMES y GOLD 1976) asociación probablemente no fortuita.

Bioquímica. Lo normal es hallar un estudio de lípidos y lipoproteínas plasmáticos sin alteraciones, y una gammapatía monoclonal (Ig G) en el estudio inmunolectroforético del plasma, la mayoría de las veces un mieloma. En su defecto puede encontrarse una leucosis o una reticulosis.

Sin embargo, en bastantes casos se ha registrado hiperlipoproteinemia, tipos: IIa, (STEWART y FINN 1960, WALKER y SNEDDON 1968, MARIEN y SMEENK 1975) III (FEIWELL 1968) o IV (KODAMA y cols. 1972), que en alguna ocasión se ha acompañado de crioglobulinemia (FEIWEL 1968, KODAMA y cols. 1972) e incluso se ha demostrado en algunos casos la presencia de anticuerpos antilipoproteínas (BEAUMONT y cols. 1965, AUBERT y cols. 1967, KODAMA y cols. 1972). Otro hecho bioquímico que se ha repetido curiosamente en más de una ocasión, es la presencia de hipoalfalipoproteína (STEWART y FINN 1960, LINDESKOG y GUSTAFSON 1972), por tanto parece ser, como comentaremos más adelante, que existe una interacción entre el metabolismo de las lipoproteínas y la paraproteína que se halla en exceso.

Histología. No presenta características especiales, excepto la distribución en banda (perivascular) del infiltrado de células espumosas en el dermis reticular. Suele acompañarse de algunas células inflamatorias. En general no se hallan células gigantes tipo Touton (ABRAVANEL-FASTRE 1964, BAZEX y cols. 1965), aunque algunos autores han señalado su presencia como característica (WINKELMANN y WELBORN 1969). Las células espumosas pueden hallarse incluso en la piel aparentemente normal de estos enfermos (MARIEN y SMEENK 1975).

BORRIE (1958) señala la presencia de cristales birrefringentes de colesterol.

Las tinciones para las grasas, en los cortes por congelación, muestran claramente la presencia de lípidos intracelulares en el citoplasma de los histiocitos espumosos, no hallándose grasa extracelular. La tinción para el PAS puede ser positiva (LINDSKOG y GUSTAFSON 1972).

En un caso necropsiado (BORRIE 1963), se describe una coloración amarillo-anaranjada de mucosas de esófago, intestino, peritoneo y mesenterio; y ateromatosis aórtica y de arterias cerebrales. Microscópicamente se observaron embolias de colesterol en arterias renales e infiltrados de células espumosas en plexos coroideos, músculos y médula ósea, sin signos de mielomatosis. En el caso necropsiado por THANNHAUSER (1950) no se hallaron lesiones viscerales.

Evolución y pronóstico. Depende completamente de la enfermedad fundamental, que aparece junto con las primeras manifestaciones cutáneas del cuadro clínico o en ocasiones al cabo de varios años e incluso decenios de la aparición del xantoma plano, de forma que se cree que en los casos idiopáticos, los pacientes fallecieron antes de que se evidenciara la enfermedad mieloproliferativa. El mieloma que acompaña al Xantoma plano diseminado suele presentar pocas manifestaciones clínicas, en ocasiones se trata solo de una paraproteinemia asintomática, y es de evolución muy lenta. Se citan casos idiopáticos de involución espontánea al cabo de varios años (KINT 1961, FLEISCHMAJER y cols. 1964, LYNCH y WINKELMANN 1966).

Etiopatogenia. Se han esgrimido varias hipótesis para explicar la relación Xantoma plano diseminado y mieloma múltiple. BAZEX y cols. (1965) las resumen de la siguiente forma:

a) Las células xantomatosas serían metástasis cutáneas de las células plasmocitarias medulares. Esta teoría no puede sostenerse porque las células espumosas no presentan atipias y desde el punto de vista citológico no puede admitirse que un plasmocito, por muy atípico que sea, de lugar a una célula xantomatosa.

b) Los plasmocitos segregarían una sustancia unida a una apoproteína no detectable en el suero, que en contacto con las paredes capilares se escindiría, atravesando la porción lipídica el endotelio capilar y siendo fagocitada una vez en la dermis por los histiocitos, quienes se transformarían de esta forma en células xantomatosas.



c) La infiltración dérmica de una sustancia proteica anormal induciría a la formación de células espumosas.

d) El mismo proceso que precipita la formación del mieloma, daría lugar al xantoma plano.

Las alteraciones de las proteínas (paraproteína, crioglobulinemia), de las lipoproteínas (hipoalfalipoproteinemia, hiperbeta y/o prebeta-lipoproteinemia), y la presencia de anticuerpos anti-lipoproteína, tal como hemos indicado en un apartado anterior, obligan a considerar esta entidad como una manifestación de una alteración proliferativa del sistema reticulohistiocitario con capacidad funcional, no solo metabólica sino también inmunitaria. KODAMA y cols. (1972) creen que las alfa y beta lipoproteínas actuarían de antígenos, y el anticuerpo estaría constituido por la gammaglobulina alterada, la Ig A (generalmente en caso de mieloma) o la Ig G (generalmente en caso de gammapatía monoclonal). La formación de crioglobulinas podría ser el resultado de la reacción antígeno-anticuerpo. Se ha demostrado que la reactividad de este autoanticuerpo no es específica de especie. FEIWEL (1968) pensaba igualmente que las paraproteínas al interferir en el metabolismo de las lipoproteínas actuarían como autoanticuerpos. Otros autores, sin tratar especialmente este tema, también han descrito en casos de mieloma múltiple la presencia de paraproteína con actividad frente a alfa y beta lipoproteínas (KAYDEN, FRANKLIN y ROSENBERG 1962, RIESEN, NOSEDA y BUTLER 1972) que tanto pueden asociarse con hiper o hipo-lipidemia (RIESEN y cols. 1972).

FLEISCHMAJER y cols. (1964) piensan que el Xantoma plano diseminado no representa más que una hiperplasia reactiva del SRE de la piel, acompañada de xantomización secundaria, y en los libros de texto más utilizados (FITZPATRICK y cols. 1971, ROOK, WILKINSON y EBLING 1972) suele incluirse en el capítulo de las alteraciones proliferativas de los histiocitos (Histiocitosis).

Tratamiento. No tiene tratamiento. En todo caso debe seguirse la terapéutica indicada en la enfermedad mieloproliferativa o reticuloendotelial que acompaña al proceso.

En los casos idiopáticos conducta expectante.

### XANTOMIZACIONES (lipidización).

Hasta ahora hemos visto las Xantomatosis normolipémicas que presentan caracteres propios más definidos y permiten indi-

vidualizarlas como entidades autónomas. Quizá la Xantoleucemia represente una forma intermedia entre este grupo y el de los xantomas normolipémicos específicos secundarios a otros procesos fundamentales (xantomización), tales como los que vamos a tratar:

- Histiocitosis X. En el curso de dichos síndromes pueden presentarse lesiones xantomatosas inespecíficas, planas, papulosas (TOURAINÉ y cols. 1974, SAPEROV y SURKOVA 1968) con mayor o menor lipidización y sin trascendencia pronóstica o evolutiva con respecto al proceso principal.

Dentro de las xantomatosis normolipémicas bien definidas existen varios argumentos que las acercan, desde el punto de vista nosológico, unas más y otras menos, al grupo de las histiocitosis X. En el Xanthoma disseminatum esta relación es bien patente, la presencia de diabetes insípida, de lesiones osteolíticas, e incluso se han publicado casos de asociación con enfermedad de Hand-Schuller-Christian (GOLDNER y VOLK 1955, EISERT 1960) y granuloma eosinófilo (TANNHAUSER 1950). La microscopia electrónica confirma estos hechos (PERROT y cols. 1972, STEVANOVIC y cols. 1977).

La Xantoleucemia también presenta aspectos histológicos que recuerdan este grupo de enfermedades (UMBERT y cols. 1973), así como el Xantogranuloma juvenil (ESTERLY, SAHIHI, y MEDENICA 1972).

En este grupo de enfermedades vemos en las primeras fases del infiltrado, elementos histiocitarios eosinofílicos, con epidermotropismo, que pasan más tarde a una fase de lipidización con formación de células espumosas, células gigantes multinucleadas tipo Touton, ... típico de los xantomas; mientras que en las histiocitosis X clásicas, la primera fase sería la misma, y posteriormente seguirían la línea puramente epidermotropa con exocitosis y formación de células reniformes que caracterizan a dichos síndromes.

Por otro lado en los textos de dermatología más utilizados (FITZPATRICK y cols. 1971, ROOK, WILKINSON y EBLING 1972) se incluye tanto al Xantoma plano diseminado como al Xantogranuloma juvenil en el capítulo de los síndromes proliferativos de los histiocitos (Histiocitosis, en el amplio sentido de la palabra), en el que ya se cuentan otras entidades tales como la enfermedad de ILLIG-Fanconi, la lipogranulomatosis diseminada de Farber, el histiocitoma, etc...

En el cuadro V hemos querido sintetizar un paralelismo establecido entre las Histiocitosis X clásicas, incluida la forma

benigna de Illig-Fanconi (PONS y ABULAFIA 1972), y las Xantomatosis normolipémicas; según sus formas más o menos graves (de izquierda a derecha) y su mayor o menor lipidización (de abajo a arriba).

#### CUADRO V

#### Xantomatosis normolipémicas - Histocitosis X

	<u>Grave</u>	<u>Crónico</u>	<u>Leve</u>
Menor <u>lipidización</u>	Letterer-Siwe	Hand-Schuller-Christian	Granuloma eosinófilo
	Xantoleucemia		Illig-Fanconi
Mayor <u>lipidización</u>		X. plano X. disseminatum	Xantogranuloma Xantelasma

- Linfedema. En pacientes con linfedema primario debido a malformaciones congénitas con anormales conexiones entre los linfáticos intestinales y los linfáticos incompetentes de las extremidades inferiores, así como en linfedema de aparición tardía, pueden presentarse xantomas de aspecto tuberoso, en la zona del estasis linfático, incluso años después de iniciado el proceso (POLANO y PRINS 1965, HUNTER y cols. 1970). Solo en un caso se ha referido la aparición de los xantomas dos años antes de evidenciarse el linfedema (WOOLLING, JENKINS y DOLAN 1970).

En estos casos se ha demostrado que los histiocitos tisulares fagocitan los quilomicrones y las betalipoproteínas extravasados de la pared de los linfáticos, debido al fenómeno de estasis linfática en la zona afecta. Hecho que queda confirmado con la solución del cuadro una vez reducida la estasis, mediante un vendaje comprensivo o una exeresis quirúrgica de los linfáticos incompetentes, lo que constituye el tratamiento de elección en estos casos. Conviene señalar que la práctica de la linfografía acelera el proceso de formación de los xantomas (BERGER, KANTOR, y MAIER 1972).

- Reticulosis. Dejando aparte la asociación de Xantoma plano generalizado y reticulosis, ya comentada anteriormente, se

han publicado casos aislados de lesiones xantomatosas inespecíficas desde el punto de vista clínico, que preceden, acompañan o aparecen después de lesiones en regresión de micosis fungoides (DEGOS y cols. 1970, WINKELMANN y WELBORN 1969), se ha hablado incluso de verdaderas evoluciones cicatriciales xantomatosas de las lesiones tumorales de la micosis fungoide (THIERS y cols. 1969).

También se han descrito aparición de xantomas secundarios en la enfermedad de Sézary (GOMEZ ORBANEJA, IGLESIAS DIEZ y SANCHEZ YUS 1973), o concomitantemente con linfocitoma cutis (WINKELMANN y WELBORN 1969) o reticuloide actínico (DEGOS y cols. 1975).

- Enfermedad de Dupont y Lachapelle (o tesarismosis por polivinilpirrolidona). La polivinilpirrolidona es una sustancia que se utiliza como sustitutivo del plasma o como vehículo que retarde la absorción de ciertos medicamentos como la insulina, la penicilina o los extractos de hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis. Con este último fin se ha utilizado en el tratamiento sustitutivo de la diabetes insípida. Sin embargo tiene la propiedad de acumularse en el organismo entre los 3 y 14 años de su administración, y precisamente a distancia de los puntos de entrada. Así se ha demostrado en necropsias de individuos en los cuales fue utilizada, hallándose depósitos de la misma en hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y corteza suprarrenal, en la rata además se ha hallado en piel, músculos, hígado y bazo. Estos depósitos presentan unas apetencias tintoriales características, se colorean con el rojo Congo, el Lugol, la orceina y el verde luz, y no toman ni el PAS ni el Alcian blue. No presentan metacromasia.

Cuando estos depósitos afectan a la piel suelen localizarse en cuello y región del escote y se inician con pequeñas pápulas rojizas o amarillentas, redondeadas, con tendencia a confluir formando placas policíclicas, rojo-violáceas o color gamuza que pueden simular un xantoma plano. Histológicamente se hallan infiltrados dérmicos histiocitarios, con células espumosas que se tiñen con los colorantes de las grasas. Sin embargo, a diferencia de los verdaderos xantomas, hallamos una sustancia amorfa intracelular y en el medio intersticial, que además del rojo Congo se colorea con las tinciones que hemos mencionado anteriormente.

El primer caso con manifestaciones cutáneas de tesarismosis por polivinilpirrolidona se debe a DUPONT y LACHAPELLE (1964) en una mujer de 36 años, con una diabetes insípida y que se trataba con una inyección diaria de extracto de hormonas del lóbulo pos-

terior hipofisario vehiculizado con polivinilpirrolidona, desde hacia seis años.

En 1967 BAZEX y cols. presentan un caso semejante al anterior que además refería molestias articulares. Tres años más tarde estos mismos autores (BAZEX y cols. 1970) demuestran la existencia de depósitos de polivinilpirrolidona en la sinovial de su paciente, además de en la piel.

Posteriormente DEGOS, CIVATTE y MARIE (1971) presentaron un nuevo caso de esta peculiar tesaurosismosis cutánea y sistémica, siempre con lesiones a distancia de los puntos de inyección.

- Finalmente pueden hallarse también infiltrados con células xantomatosas en casos de actinomicosis, histiocitomas, linfangiosarcomas, etc... (BAZEX y DUPRE 1972).

#### XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA

(Colesterinosis generalizada, Cholesterinlipoidose, colestanolosis)

Se conoce con estas denominaciones a una lipidosis sistémica familiar determinada por el depósito cutáneo y visceral de un derivado normal del colesterol, llamado colestanol. Se manifiesta por xantomas tendinosos normocolesterolémicos, retraso mental y ataxia, y en el estudio necrópsico se constata, en todos los casos la presencia de masas xantomatosas en el sistema nervioso central.

Aspectos históricos. Fue descrita con detalle en 1937 por van BOGAERT, SCHERER y EPSTEIN, sin embargo un año antes SCHNEIDER había ya descrito un caso superponible a los dos de van BOGAERT y cols., señalando incluso la presencia de depósitos lipídicos en los núcleos grises y en los ganglios basales. En 1940, EPSTEIN y LORENZ aportan dos nuevos casos, también en individuos de una misma familia y señalan como orientativa del proceso, la triada de: xantomas tendinosos, demencia y ataxia espástica. Diez años más tarde VINDITTI y GIAMPALMO, en diferentes publicaciones, describen dos casos más añadiendo a la triada clásica, otros hechos observados ya por los primeros autores que describieron la enfermedad, la presencia de cataratas bilaterales, la muerte por parálisis bulbar y la hipercolesterolemia transitoria; además señalan por primera vez los antecedentes de consanguinidad, hecho que se confirmaría en otras publicaciones (SCHIMSCHOCK, ALVORD y SWANSON 1968).

Clinica. El inicio de la enfermedad es variable, incide con mayor frecuencia en la tercera década de la vida y afecta con preferencia a las mujeres. Se conocen unos veinticinco casos publicados y se cree que se trasmite por herencia autosómica recesiva.

Desde el punto de vista dermatológico se caracteriza por la presencia de xantomas tendinosos (sobretudo en tendón de Aquiles) y xantelasma. También se han descrito depósitos lipídicos cutáneos en forma de "placas discoides" y nódulos subcutáneos.

En el cuadro adjunto se resumen los datos clínicos más importantes de esta enfermedad.

#### CUADRO VI

##### Xantomatosis cerebrotendinosa

Xantomas tendinosos (en tendón de Aquiles)	80%
Xantomas tendinosos (en otras localizaciones)	40%
Xantelasma y/o depósitos cutáneos	35%
Disfunción del tracto corticoespinal	85%
Retraso mental	75%
Ataxia	70%
Cataratas	70%
Enfermedad cardiovascular	35%
Enfermedad respiratoria	25%

(Adaptado de SCHREINER, HOPEN y SKREDE 1975)

Bioquímica. El dato más característico es el exceso de colestanol en plasma, bilis, xantomas, sistema nervioso central, pulmones y/o eritrocitos, como se ha constatado en todos los casos en que se ha estudiado (SALEN 1971, MENKES 1968, SCHREINER y cols. 1975). En algunos casos se ha registrado hipercolesterolemia, en un caso incluso con hiperprebetalipoproteinemia (SCHREINER y cols. 1975) asociada a aumento de la excreción urinaria de dehidroepiandrosterona, con amenorrea.

Los múltiples estudios necrópsicos efectuados confirman la presencia de cristales de colesterol en tendones, cerebelo, núcleos grises y pulmones, así como una intensa reacción gliótica y desestructuración de elementos parenquimatosos en cerebro, cerebelo, núcleos grises, tronco del encéfalo y ganglios basales (van BOGAERT y cols. 1937, SCHNEIDER 1936, SCHIMSCHOCH y cols. 1968, SALLEN Y GRUNDY 1973).

Patogenia. En esta enfermedad existe un acúmulo en los tejidos afectados (piel, sistema nervioso central, pulmones y vasos arteriales) de colesterol y colestanol, producto de degradación del primero en el que falta un doble enlace entre los carbonos 5 y 6 (SALEN y POLITO 1972). Parece ser que el colestanol facilitaría el depósito de colesterol en los tejidos, a pesar de que este último se halle en cantidades normales en plasma (SALEN 1971). Además se ha visto recientemente, que en estos enfermos existe una alteración en la excreción de los ácidos biliares con déficit de ácido quenodesoxicólico (SALEN 1971), merced a un aumento en la síntesis hepática de los esteroides (SALEN y GRUNDY 1973), lo que daría lugar al depósito de colestanol posiblemente por falta del efecto feed-back inhibitor del ácido quenodesoxicólico (SETOGUCHI y cols. 1974).

La evolución de la enfermedad es crónica, progresiva e inexorable en pocos años, y hasta la actualidad no se conoce ningún tratamiento.

#### BETA-SITOSTEROLEMIA Y XANTOMATOSIS

BHATTACHARYYA y CONNOR (1974) han descrito una xantomatosis normolipidémica en dos hermanas de 7 y 8 años, sin afectación sistémica, por depósito en piel y tejido adiposo de esteroides vegetales (beta-sitosterol, stigmasterol y campesterol).

Las lesiones cutáneas eran xantomas tendinosos y tuberosos, y no existían antecedentes familiares de xantomatosis.

Estos esteroides vegetales que normalmente no se hallan en el hombre, constituyen lípidos abundantes en la dieta americana, pero en el intestino se absorben solo en un 5%. En estas dos enfermas la absorción intestinal de estos lípidos era de un 24-28% y se hallaron depósitos de los mismos en la piel, tejido adiposo, xantomas, betalipoproteínas y eritrocitos. Parece evidente, pues, que la enfermedad se deberá, al menos en parte, a un aumento de la absorción intestinal para estos lípidos vegetales, que serían transportados por las betalipoproteínas, igual que el colesterol, remediando incluso la expresividad patológica de la hipercolesterolemia (xantomas tendinosos).

Este mismo grupo de autores (SHULMAN y cols. 1976) han aportado recientemente un nuevo caso, no familiar, de esta enfermedad, con hipercolesterolemia.

## ENFERMEDAD DE WOLMAN

(Xantomatosis familiar con calcificaciones suprarrenales)

Se trata de una lipidosis sistémica hereditaria por depósitos de triglicéridos y ésteres de colesterol en hígado, bazo, médula ósea, piel, intestino y suprarrenales, con calcificación difusa y masiva de estas últimas.

El caso "princeps" fue descrito por ABRAMOV, SCHORR y WOLMAN en 1956, y posteriormente WOLMAN y cols. (1961) estudiaron dos hermanos más de esta misma familia, señalando las características clínicas y anatomopatológicas que caracterizan a la enfermedad.

Clínica. Se trata de una lipidosis muy rara, familiar, herencia probablemente recesiva, y que se manifiesta ya en las primeras semanas de la vida con un síndrome de malaabsorción (esteatorrea, vómitos, anorexia, distrofia, deshidratación), hepatoesplenomegalia, anemia y calcificaciones suprarrenales. Generalmente este último dato, objetivado radiológicamente, en un niño de pocos meses con síndrome de malaabsorción intestinal y hepatoesplenomegalia, y sin afección del sistema nervioso (con lo que se descarta una enfermedad de Niemann-Pick), nos pone sobre la pista del diagnóstico.

La afección cutánea suele ser mínima e inconstante. Se describen unas pequeñas pápulas generalizadas de color pálido y que histológicamente corresponden a infiltrados mínimos de histiocitos espumosos que se tiñen con los colorantes para las grasas.

El curso de la enfermedad suele ser agudo, grave y letal en pocos meses. YOUNG y PATRICK (1970) distinguen dos formas clínicas:

- Una aguda infantil, de evolución fatal a corto plazo.
- Y una forma crónica, de comienzo posterior, más atenuada, y con mayor supervivencia.

Histología. Se hallan infiltrados de células espumosas en suprarrenales, hígado, bazo, ganglios, médula ósea, intestino delgado, pulmones, timo y piel (WOLMAN 1961). En la piel se hallan gotitas Sudán positivas extracelulares entre las bandas de colágeno y algunas células espumosas perianexiales o perivasculares. Por métodos histoquímicos se ha comprobado que se trata de depósitos de colesterol y triglicéridos sobretodo, fosfolípidos y ácidos grasos. Los estudios ultraestructurales realizados (LAJO y cols. 1974) confirman la naturaleza histiocitaria de las células de estos infiltrados.



Bioquímica. Solo en los casos de MARSHALL y cols. (1969) y LAJO y cols. (1974) se cita una hiperprebetalipoproteinemia familiar con hiperlipidemia e hipertrigliceridemia. El resto de casos publicados han sido poco estudiados bajo este punto de vista, y WOLMAN Y cols. (1956 y 1961) la describieron como normocolesterolemica.

Etiopatogenia. Se ha comprobado el déficit de una lipasa ácida lisosomal en los fibroblastos de estos enfermos, encargada de la hidrólisis de los triglicéridos y los ésteres de colesterol. Su defecto conduciría al depósito de estos lípidos en las vísceras afectas (PATRICK y LAKE 1969, KYRIAKIDES, PAUL y BALINT 1972).

No tiene tratamiento.

#### DISTROFIA DERMO-CONDRO-CORNEAL.

(Distrofia condrocorneal con xantomas).

FRANCOIS (1949 y 1950) describió con esta denominación una xantomatosis normolipémica familiar que se asociaba con distrofia osteocondral y opacidades corneales, sin alteraciones mentales ni neurológicas.

Se trataba de un niño y una niña de 11 y 12 años respectivamente, hermanos, que presentaban:

- Distrofia corneal superficial y central con opacidades subepiteliales.
- Distrofia osteocondral en zonas acras de extremidades, con deformidades.
- Xantomas tuberosos en dorso de dedos, codos, nariz y pabellones auriculares.

Las lesiones eran simétricas y superponibles en ambos hermanos, iniciándose el cuadro al año y medio de edad con deformidades en las manos, a los cinco años de edad se afectan las articulaciones de los pies y aparecen los primeros xantomas. Las alteraciones visuales se iniciaron a los ocho y nueve años de edad.

Las exploraciones generales fueron negativas y los exámenes de laboratorio, incluido el estudio lipídico, fueron normales.

Tanto en las lesiones cutáneas como corneales se hallaron células espumosas, y en los xantomas colesterol.

Este autor consideró que se trataba de una nueva enfermedad por tesaurismosis lipídica sistémica, después de haber des-

cartado la Xantomatosis cerebrotendinosa (faltaban las alteraciones nerviosas y mentales), la enfermedad de Niemann-Pick (ya que también faltaba hepatoesplenomegalia) y la enfermedad de Hurler (además de los hechos anteriores, no había nanismo ni malformaciones craneofaciales).

Hasta la actualidad solo RUIZ-MALDONADO y cols. (1975) han aportado una nueva comunicación sobre esta rara enfermedad.

#### OTRAS LIPIDOSIS SISTEMICAS

En otras lipidosis sistémicas o enfermedades ligadas al metabolismo lipídico, se han descrito eventualmente asociación a xantomas normolipémicos, como por ejemplo en la enfermedad de Niemann-Pick (SIBULKIN y OLICHNEY 1973) en este caso parecía tratarse de asociación con Xantogranuloma juvenil; o en la enfermedad de Refsum (PIETER KARK 1969) en que el estudio cromatográfico de los xantomas reveló una alta concentración de ácido fitánico.

CAPITULO III.

## MATERIAL Y METODO

Como indicamos en la Introducción de esta Tesis, el objeto principal de la misma es aportar los máximos conocimientos posibles al capítulo de las Xantomosis, mediante los métodos disponibles a nuestro alcance.

Para ello se estudian una serie de 28 enfermos, procedentes del Departamento de Dermatología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona (Cátedra de Dermatología, dirigida por el Prof. Piñol Aguadé), durante los años 1.973 a 1.977, afectos de Xantomosis cutánea clasificables según el siguiente orden:

- Caso n° 1. Hiperlipoproteinemia tipo IIa, familiar.
- Caso n° 2. Hiperlipoproteinemia tipo IIa, familiar.
- Caso n° 3. Hiperlipoproteinemia tipo IIa, secundaria a Diabetes Mellitus.
- Caso n° 4. Hiperlipoproteinemia tipo IV, secundaria a Diabetes Mellitus.
- Caso n° 5. Hiperlipoproteinemia tipo IV, secundaria a Diabetes Mellitus.
- Caso n° 6. Hiperlipoproteinemia tipo V, idiopática.
- Caso n° 7. Hiperlipoproteinemia tipo V, idiopática.
- Caso n° 8. Hiperlipoproteinemia tipo V, idiopática.
- Caso n° 9. Hiperlipoproteinemia tipo V, secundaria a Pancreatitis aguda.
- Caso n° 10. Hiperlipoproteinemia tipo V, secundaria a Etilismo crónico.
- Caso n° 11. Xantelasma palpebral.
- Caso n° 12. Xantelasma palpebral.
- Caso n° 13. Xantelasma palpebral.
- Caso n° 14. Xantelasma palpebral.
- Caso n° 15. Xanthoma disseminatum.
- Caso n° 16. Xanthoma disseminatum.
- Caso n° 17. Xanthoma disseminatum.
- Caso n° 18. Xantogranuloma juvenil.
- Caso n° 19. Xantogranuloma juvenil.
- Caso n° 20. Xantogranuloma juvenil.
- Caso n° 21. Xantogranuloma juvenil.
- Caso n° 22. Xantogranuloma juvenil.
- Caso n° 23. Xantogranuloma juvenil.

- Caso n° 24. Xantogranuloma juvenil.  
 Caso n° 25. Xantogranuloma juvenil.  
 Caso n° 26. Xantoma plano diseminado.  
 Caso n° 27. Xantoma plano diseminado.  
 Caso n° 28. Xantoma plano diseminado.

Los estudios llevados a cabo son:

- a).- Estudio clínico.  
 b).- Estudio bioquímico.  
 c).- Estudio cromatográfico.  
 d).- Estudio histológico.  
 e).- Estudio ultraestructural.

Además, según las peculiaridades de algunos casos, se practicaron exploraciones y pruebas especiales (inmunidad retardada, fotobiología...).

Los estudios bioquímicos y cromatográficos fueron realizados en el Laboratorio Central de Bioquímica Clínica del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, dirigido por el Doctor. A. Corominas Vilardell.

Los estudios ultraestructurales se realizaron en el Servicio de Microscopía Electrónica de la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica que dirige el profesor D. Ribas Mujal.

En la Tabla IV se indican los estudios realizados en cada paciente.

TABLA IV

	<u>Casos:</u>
a)- Estudios clínicos:	n°1 al 10 y 15 al 28.
b)- Estudios bioquímicos plasmáticos:	-Lípidos y lipoproteínas: n°1 al 28. -Curva de sobrecarga grasa y ayuno prolongado: n°1,2,4,7, y 10. -PHLA: n°1,2,4,7, y 10
c)- Estudios cromatográficos:	n°4,5, del 7 al 20, 22,23,26, 27 y 28.
d)- Estudios histológicos:	n°1 al 28 (excepto el 2)
e)- Estudios ultraestructurales:	n°4,7, del 13 al 16, 20,23,24,26,27 y 28.

**A) ESTUDIO CLINICO.**

Fueron valorados y especialmente investigados los siguientes datos:

**1) PARA LAS XANTOMATOSIS HIPERLIPOPROTEINEMICAS.****1'a.- Antecedentes familiares de:**

- . Lipidosis (especialmente xantomatosis).
- . Diabetes mellitus.
- . Enfermedad cardiovascular isquémica (infartos de miocardio, casos de muerte súbita, arteriosclerosis precoz,...).
- . Enfermedades reumáticas.

**1 b.- Antecedentes patológicos de:**

- . Todo lo anunciado en el apartado anterior.
- . Hipotiroidismo (bocio).
- . Nefrosis (edemas, hipertensión, hematuria).
- . Crisis de abdomen agudo.
- . Hábito alcohólico.
- . Enfermedades oftalmológicas.

**1 c.- Enfermedad actual.**

- . Forma de inicio.
- . Tipos de xantomas.
- . Localización.
- . Sintomatología acompañante.

**1 d.- Exploración cutánea.**

- . Tipos de xantomas.
- . Localización.
- . Número aproximado.
- . Otro tipo de lesiones cutáneas.

**1 e.- Exploraciones sistémicas y complementarias.**

- . Aparato respiratorio (exploración física).
- . Aparato cardiovascular (exploración física).
- . Aparato digestivo (exploración física).
- . Radiografía de tórax.
- . Electrocardiograma.
- . Tensión arterial.
- . Fondo de ojo.

1) f.- Tratamiento y evolución.

2) PARA LAS XANTOMATOSIS NORMOLIPEMICAS.

2 a.- Antecedentes familiares de:

- . Neurofibromatosis de Recklinghausen (en el Xantogranuloma juvenil).

2 b.- Antecedentes patológicos.

- . Diabetes insípida (en el Xanthoma disseminatum).
- . Mieloma (en el Xantoma plano diseminado).

2 c.- Enfermedad actual.

- . Forma de inicio.
- . Tipos de xantomas.
- . Localización.
- . Sintomatología acompañante.

2 d.- Exploración cutánea.

- . Tipos de xantoma.
- . Localización.
- . Número aproximado.
- . Otro tipo de lesiones cutáneas.
- . Manchas café con leche y otros signos de Neurofibromatosis (en el Xantogranuloma juvenil).

2 e.- Exploraciones sistémicas y complementarias.

- . Radiografías de todo el esqueleto (en el Xanthoma disseminatum y en el Xantoma plano diseminado).
- . Radiografía de cráneo y de tórax (en el Xantogranuloma juvenil).
- . Examen oftalmológico (en el Xanthoma disseminatum y en el Xantogranuloma juvenil).
- . Exploración laringológica (en el Xanthoma disseminatum).
- . Mielograma (en el Xantogranuloma juvenil con manchas café con leche y en el Xantoma plano diseminado).

2 f.- Evolución.

B) ESTUDIOS BIOQUIMICOS.

1) EN LAS XANTOMATOSIS HIPERLIPOPROTEINEMICAS.

1 a.- Estudio completo de lípidos y lipoproteínas en suero.

- . Lípidos totales.
- . Colesterol.
- . Triglicéridos.
- . Fosfolípidos.
- . Ácidos grasos libres.
- . Lípidograma: - Quilomicrones (aspecto del suero).  
- alfa-lipoproteína.  
- prebeta-lipoproteína.  
- beta-lipoproteína.

1 b.- Curva de sobrecarga grasa y ayuno prolongado.

1 c.- Poder lipolítico del plasma heparinizado (PHLA).

2) EN LAS XANTOMATOSIS NORMOLIPEMICAS SE REALIZO ASIMISMO ESTUDIO COMPLETO DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS SERICAS.

TECNICA DE LABORATORIO.

1 a.- Determinaciones bioquímicas.

- Lípidos totales. Se utilizó el método de ZOLLNER y KIRSH (1962). Reacción con sulfúrico y posteriormente con fosfo-vainillina para producir una coloración rosada que se mide colorimétricamente.

- Colesterol. Hasta principios de 1973 por el método de RAPPAPORT y EICHHORN (1960), manual. Reacción con ácido sulfúrico y acético glacial, posteriormente con anhídrido acético y sulfúrico. Lectura colorimétrica.

Desde principios de 1973, por el método de Lieberman-Burchard adaptado a autoanalizador Technicon AAI. Extracción previa con isopropanol-zeolite, reacción con el reactivo Lieberman-Burchard (ácido acético glacial-anhídrido acético-ácido sulfúrico). Lectura colorimétrica.



- Triglicéridos. Hasta principios de 1973, por el método de EGGSTEIN y KREUTZ (1966), manual. Saponificación con hidróxido potásico-metanol, reacciones enzimáticas:

Glicerol + ATP (gliceroquinasa)  $\longrightarrow$  glicerol-fostato + ADP  
 Fosfoenolpiruvato + ADP (piruvatoquinasa)  $\longrightarrow$  piruvato + ATP  
 Piruvato + NADH + H<sup>+</sup> (lactatodehidrogenasa)  $\longrightarrow$  lactato + NAD

Se mide la disminución de extinción.

A partir de 1973, método de KESSLER y LEDERER modificado por LEON, RUSH y TURRELL (1970), adaptado a Autoanalizador Technicon AAI. Extracción previa con isopropanol-zeolite; saponificación con hidróxido potásico acuoso; oxidación a formaldehído y obtención de un producto fluorescente (3,5-diacetil-dihidrolutidina) por reacción con acetilacetona. Medida por fluorimetría.

A partir de 1976 y en casos muy excepcionales (TG muy elevados), método completamente enzimático, descrito y modificado por WAHLEFED (1974). En este método la saponificación previa de los TG se lleva a cabo enzimáticamente por medio de una lipasa/estearasa. Los demás pasos son idénticos que para el método de Eggstein.

- Fosfolípidos. Método de ZILVERSMIT y DAVIS (1950). Precipitación de las proteínas con tricloracético, digestión del precipitado con ácido perclórico y agua oxigenada. Reacción con molibdovanadatofosfórico que da una coloración amarilla proporcional al fósforo-lipídico presente.

- Acidos grasos libres. Método de DUNCOMBE (1964). Transformación de los AGL en sales de cobre solubles en cloriformo. Se mide el cobre en fase orgánica mediante una reacción de color.

- Lipoproteínas (lipidograma). Según el método de COLFS y VERHEYDEN (1967) modificado. Soporte: acetato de celulosa. Tampón: veronal sódico (pH = 8,6). Voltaje: 120 voltios durante 35 minutos. Tinción negro sudán. Valoración por densitometría.

### 1 b.- Curva de sobrecarga grasa y ayuno prolongado.

Consiste en estudiar las variaciones cuantitativas de los lípidos y lipoproteínas séricos a las 10 horas de una dieta grasa y tras un ayuno de 8 horas desde la misma, previa determinación basal.

En la práctica se realiza de la siguiente forma:

- 1° día 8 horas. Extracción de sangre en condiciones basales.

22 horas. Cena (100 grs. de patatas hervidas con 50 grs. de mantequilla, una tortilla de dos huevos con una roncha de jamón dulce, 100 grs. de queso, una pieza de fruta, pan y vino).

- 2° día 8 horas. Extracción de sangre.

16 horas. Extracción de sangre (en ayuno desde la cena anterior).

Las determinaciones bioquímicas de los diversos parámetros lipídicos fueron realizadas según los métodos y técnicas explicados en el apartado 1 a.

### 1 c.- Poder lipolítico del plasma heparinizado (PHLA).

Se utiliza para valorar la actividad de la lipoproteína lipasa, enzima que degrada los triglicéridos en ácidos grasos libres, y que está coadyuvada por la heparina. Cuando hay un déficit de esta enzima no se obtiene un aclaramiento de los triglicéridos circulantes tras la inyección endovenosa de heparina.

En la práctica hemos obrado de la siguiente forma:

1°) Extracción de sangre en condiciones basales.

2°) Inyección endovenosa de 1 cc de heparina sódica purísima al 5%, que corresponde a 50 mgs. de dicha sustancia (laboratorio Rovi).

3°) A los 30 minutos nueva extracción de sangre.

En ambas extracciones se determinaron los parámetros lipídicos habituales, por los métodos y técnicas explicados en el apartado 1 a.

### C) ESTUDIOS CROMATOGRÁFICOS.

Es el método idóneo para el estudio cualitativo de los lípidos tisulares. Fueron estudiados los xantomas cutáneos de prácticamente todos los casos y además se hizo un estudio paralelo con muestras cutáneas de diversas localizaciones, de 36 individuos normales de diferentes edades y sexos, como referencia de patrón normal de lípidos cutáneos. En todos los casos los resultados fueron valorados estadísticamente.

#### MATERIAL Y METODO:

C-1). OBTENCION DE LAS MUESTRAS. Se obtuvieron:

a).- 36 muestras de piel normal (epidermis y dermis) excluyendo la hipodermis, pertenecientes a individuos sanos de ambos sexos (18 varones y 18 hembras), de edades comprendidas entre 1 y 79 años, y procedentes de: muslo (17 muestras), tronco (12 muestras), brazo (4 muestras), y cara (3 muestras). Se practicaron controles hemáticos en todos ellos de: glicemia, lípidos y lipoproteínas plasmáticos, siendo normales en todos los casos.

b).- 21 muestras de xantomas cutáneos (epidermis y dermis) excluyendo la hipodermis y limitando lateralmente la lesión clínica, pertenecientes a individuos incluidos en este estudio y que pueden sistematizarse de la siguiente forma:

- 2 casos de hiperlipoproteinemia tipo IV.
- 4 casos de hiperlipoproteinemia tipo V.
- 4 casos de xantelasma palpebral.
- 3 casos de Xanthoma disseminatum.
- 5 casos de Xantogranuloma juvenil.
- 3 casos de Xantoma plano diseminado.

Las muestras fueron conservadas por congelación entre  $-4$  y  $-15^{\circ}$  C en 25 cc de suero fisiológico hasta su tratamiento.

#### C-2) CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA (micrométodo de JATZKEWITZ)

Todas las piezas obtenidas fueron tratadas de la siguiente forma:

a).- Deshidratación o desecado de la pieza. En primer lugar se descongela la pieza y se desmenuza en pequeñas porcio-

nes que se colocan sobre una cápsula de vidrio previamente tarada. Se pesa la cápsula con el tejido y se coloca en un desecador con cloruro cálcico y pentóxido de fósforo, se hace el vacío mediante una bomba. Se mantiene la pieza en el desecador durante 12-36 horas.

b).- Extracción lipídica. Se pesa el tejido ya desecado, y se deposita en un micromatriz de boca esmerilada con solución de cloroformo-metanol 2: 1 (20 cc de mezcla por cada 100 mgs. de tejido, modificación de la técnica de Jatzkevitz), se mantiene en ebullición durante cuatro horas a reflujo, y a continuación se pasa a un microerlenmeyer tarado y se filtra la mezcla en éste (filtro deslipidizado de Albet), reteniéndose en el mismo las proteínas, etc... y filtrando los lípidos, obteniéndose de esta forma el extracto lipídico (Ex L).

c).- Cuantificación (pesado). Se evapora la mezcla bajo corriente de nitrógeno y se coloca el microerlenmeyer con los lípidos en el desecador durante 10-12 horas. Pasamos de nuevo el microerlenmeyer y restándole el peso neto del mismo, obtenemos el peso del extracto lipídico (Ex L).

d).- Dilución. Por cada mg. de EX L, 0'05 mgs. de cloroformo-metanol 2: 1.

e).- Desarrollo cromatográfico. Se utilizaron placas Merck de Silicagel-60 F 264, activadas a 120° durante media hora. Practicándose tres tipos de desarrollo:

- desarrollo lípidos neutros.
- desarrollo de ésteres de colesterol.
- desarrollo de fosfoesfingolípidos.

Se aplicaron depósitos de 20 y 30 lambdas de la dilución sobre las placas activadas, cada extracto problema de una aplicación al lado, de suero control (normatrol) en los desarrollos de lípidos neutros y de ésteres de colesterol, o de un extracto de cerebro normal en los desarrollos de fosfoesfingolípidos, para ayudar a la identificación de las distintas fracciones lipídicas del desarrollo correspondiente.

Los solventes y el tiempo varía para cada tipo de desarrollo:

- Para los lípidos neutros se utilizan como solventes:
  - . 10 cc de éter de petróleo P.E. 60-80° C.

- . 10 cc de éter etílico, y
- . 1 cc de ácido acético.

Se satura la cuba con dichos solventes recubriendo su interior con papel Whatmann 3MM.

Tiempo de desarrollo 1 hora.

- Para los ésteres de colesterol se utilizan como solventes:

- . 90 cc de éter de petróleo P.E. 60-80° C, más
- . 10 cc de cloroformo.

Se hacen cuatro eluciones de 10 cms. cada vez y secado con aire caliente después de cada una de ellas.

El tiempo de cada elución es de 25 minutos.

- Para los fosfoesfingolípidos se utilizan como solventes:

- . 60 cc de cloroformo.
- . 30 cc de metanol.
- . 5 cc de agua destilada, y
- . 1 cc de ácido acético.

Tiempo de desarrollo 1 hora y media.

Desecar la pieza a temperatura ambiente durante 1 hora.

f).- Tinción. Se pulverizan las placas con solución etanólica al 10% de ácido fosfomolibdico hasta que queda totalmente amarilla. Se colocan las placas en la estufa a 100-110° C hasta que aparecen las distintas fracciones en forma de manchas azuladas de distintas tonalidades.

g).- Fotografía. A continuación se toman fotografías de cada placa, en blanco y negro, con una máquina fotográfica Leyca con equipo Reprovit y película Kodak.

### C-3) DENSITOMETRIA.

En primer lugar se decolora cada placa en una cuba saturada de amoníaco.

A continuación se densitometra cada columna problema con un densitómetro Vitatron en papel cuadrulado Vitatrón.

Cada mancha (= cada fracción lipídica) de la placa viene representada por una curva en el papel cuadrulado.

Para cada extracto problema tendremos una serie de manchas en la columna correspondiente de la placa y una serie de curvas en el densitograma de dicha placa, correspondiéndose cada mancha con cada curva.

Calculando el área de cada curva obtendremos una traducción cuantitativa de la intensidad de la mancha correspondiente.

El área de cada curva se ha expresado en tantos por ciento del total de la suma de las áreas de todas las curvas del mismo desarrollo, sumando el número de cuadraditos del área de cada curva y refiriéndolo, mediante una simple regla de tres, a la suma total de todos los cuadraditos de todas las áreas de las curvas del correspondiente desarrollo.

De esta forma para cada desarrollo (lípidos neutros, ésteres de colesterol y fosfolípidos), las diferentes fracciones lipídicas vienen dadas en tantos por cien sobre el mismo, ello nos permitirá al menos comparar resultados entre los diferentes casos de xantomatosis y con los resultados obtenidos en piel normal, que nos sirven de referencia.

#### C-4) TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS.

a).- En las muestras de piel normal. Obteniendo la media aritmética (MA) y la desviación standard (DS) para cada fracción lipídica y para el Ex L, en:

- Todos los casos en conjunto (resultado global).
- Cada sexo.
- Diferentes grupos de edades.
- Diferentes localizaciones.

Después, se comparó para cada fracción lipídica, los diferentes grupos entre sí, mediante el test de la t de Student porque es una forma estadísticamente adecuada de comparar dos grupos de datos que tienen distintos valores medios y cuyo número total de datos no es muy elevado.

$$t = \frac{MA_1 - MA_2}{DSP \sqrt{1/N_1 + 1/N_2}}$$

(siendo:  $MA_1$  y  $MA_2$  las medias aritméticas de los dos grupos que se comparan.  $N_1$  y  $N_2$  el número de datos de ambos grupos, y DSP la desviación standard ponderada de dichos grupos)

Una vez obtenida la t para cada pareja de grupos comparados (varones con hembras, cada grupo de edades con los restantes, y cada localización con las restantes) todo ello en cada fracción lipídica, se utilizaron unas tablas biológicas (BROWN y SALLEE 1967) para conocer la significación estadística de los datos obtenidos, lo que viene indicado por p (= a la probabilidad de que ambos grupos puedan superponerse) y que también puede expresarse en tantos por cien (mayor a 95% = + = estadísticamente significativo, de 98 a 99% = + + = muy significativo, mayor al 99% = + + + = altamente significativo).

b).- En las muestras de xantomas cutáneos.

Los estudios comparativos se realizaron para cada entidad clínico-nosológica, con las restantes y con los datos obtenidos en los estudios realizados sobre piel normal.

D) ESTUDIOS HISTOLOGICOS.

Fueron realizados en todos los casos, excepto el n° 2, valorándose principalmente el tipo de infiltrado celular dérmico y el aspecto histológico que ofrece. Así mismo fueron utilizadas tinciones para grasas (Sudán rojo y negro, oil-red) y en el Xanthoma disseminatum tinciones para el hierro (tinción de Perls), y PAS.

MATERIAL Y METODO:

D-1). OBTENCION DE LAS MUESTRAS.

Se obtuvieron, bajo anestesia local, husos de piel afectada de una o varias lesiones en cada enfermo.

D-2) FIJACION.

Las piezas así obtenidas fueron fijadas en líquido de Bouin, para su posterior proceso.

D-3) PROCESACION.

La mitad de cada pieza fue tratada por Autotechnicon,

incluida en parafina, cortada con microtomo y teñida con hematoxilina-eritrosina-azafrán, y en los casos indicados con otras tinciones (PAS, tinción de Perls, tricrómica etc).

La otra mitad de la pieza fue cortada directamente por congelación criostato, y posteriormente teñida con uno o varios colorantes de las grasas (LEVER 1967).

#### E) ESTUDIOS ULTRASTRUCTURALES.

Fueron realizados en los casos indicados al principio de este capítulo, con el fin de investigar las características celulares de las células que contenían vacuolas lipídicas, su procedencia y origen, estado de sus organelas citoplasmáticas y manifestaciones objetivas de las actividades metabólicas de dichas células. Estudio de las células endoteliales y pericitos de los vasos dérmicos y posibilidad de demostrar el paso de lípidos desde el interior de los vasos al corion. Investigar la actividad de los fibroblastos en estas lesiones. En algunos casos de xantomatosis normolipémicas (Xanthoma disseminatum y Xantogranuloma juvenil) interesaba especialmente estudiar la posible relación de las células de sus infiltrados con los elementos histiocitarios proliferantes en la Histiocitosis X. Así mismo en los dos casos de Xantoma plano diseminado fueron observadas especialmente las células plasmáticas, por la conocida relación de este proceso con el Mieloma múltiple.

#### MATERIAL Y METODO:

##### E-1). OBTENCION DE LAS MUESTRAS.

Igual que en el apartado D-1

##### E-2). PROCESACION.

Una parte del tejido biopsiado fue fijado en aldehído glutárico al 2.5% con tampón fosfatado de Sørensen (SORENSEN 1963) durante dos horas, seguida de solución de Dalton (tetraóxido de osmio) durante dos horas, fue deshidratada en acetona y acetato de uranilo, y posteriormente incluida en una resina epoxi (Araldit).



Los cortes semifinos (0'5 - 1 micra) y ultrafinos (600-700 A) se realizaron en un ultramicrotomo Reichert Om V3 utilizando cuchillas de vidrio. Los cortes semifinos fueron teñidos con azul de metileno (RICHARDSON, JARETT y FINKE 1960), y los ultrafinos fueron contrastados con citrato de plomo según REYNOLDS (1963).

### E-3) OBSERVACION Y FOTOGRAFIAS

Fueron realizadas en un microscopio electrónico Hitachi HU-12 con voltajes de aceleración de 50 y 75 KW.

### F) OTRAS INVESTIGACIONES.

En los casos de Xanthoma disseminatum y en de dos Xantoma plano disseminado se practicó un estudio de la inmunidad retardada mediante : a) intradermoreacciones y escarificaciones con una batería de antígenos, b) test de transformación linfoblástica (TTL), y en el primer caso, además, c) test de inhibición de la migración de los macrófagos (MIF).

En los dos casos de Xantoma plano disseminado, se completó el estudio con una exploración fotobiológica y una determinación en sangre periférica de linfocitos T y B.

### MATERIAL Y METODO:

#### F-1). INTRADERMOREACCIONES Y ESCARIFICACIONES.

Las primeras se realizaron con una batería de antígenos compuesta por: candidina, varidasa, vacuna antibacteriana, tuberculina PPD, tuberculina BCG y suero fisiológico como control, siguiendo la técnica de Koch. Las escarificaciones se practicaron con dinitroclorobenceno (DNCB) y BCG. La lectura se efectuó a las 24 horas y a las 48 horas.

#### F-2). TEST DE TRANSFORMACION LINFOBLASTICA (TTL).

Se practicó con cultivos de linfocitos de los enfermos puestos en contacto con suero fisiológico (control), con fitohemaglutinina (PHA), y con dos antígenos específicos (candidina y microsporina). Los cultivos se mantuvieron a 37° durante 120 horas. La lectura se realizó por tinción con Giemsa y examen al microscopio óptico.

**F-3). TEST DE INHIBICION DE LA MIGRACION DE LOS MACROFAGOS (MIF).**

Se obtuvieron macrófagos de cobayo por irritación peritoneal con aceite de parafina. Se pusieron en contacto con los sobrenadantes de los cultivos de los linfocitos de los enfermos, con candidina y microsporina, y sin ningún antígeno como control.

**F-4). DETERMINACION DE LINFOCITOS T y B EN SANGRE CIRCULANTE.**

Para la determinación de los linfocitos T se siguió la técnica de SILVEIRA y cols. (1972), modificada por EDELSON y cols. (1973). Y para la determinación de los linfocitos B, en una primera ocasión se siguió la técnica de inmunofluorescencia para inmunoglobulinas de superficie (CORMANE, HUSZ y HEMERLINCK 1973), y en una segunda ocasión la técnica de doble tinción con antisuero conjugado y peroxidasas de acuerdo con PREUD'HOMME y FLANDRIN (1974).

**F-5). EXPLORACION FOTOBIOLOGICA**

Tanto en piel sana como en piel enferma se investigó:

- dosis mínima eritema (MED) con luz policromática (dosis  $1'65 \times 10^2$  W/seg./cm<sup>2</sup>).
- DED (= 10 veces el MED) con luz policromática (dosis  $1'65 \times 10^2$  W/seg./cm<sup>2</sup>).
- Acción-espectro, MED de 280 a 320 nanómetros (nm), (dosis de  $1'25 \times 10^2$  W/seg./cm<sup>2</sup>).
- Control histológico del DED a las 24 horas y a los 8 días.

En todos los casos fueron practicados exámenes de laboratorio rutinarios, tales como: hemograma completo, VSG, glicemia, nitrógeno ureico, transaminasas (GOT y GPT) y sedimento de orina. En las Xantomatosis hiperlipoproteínémicas se completó con: curva de glicemia, proteinograma, uricemia, creatinemia, fosfatasas alcalinas, bilirrubinemia y proteinuria.