

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

Juan Ferrando Barberá

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

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

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

UNIVERSIDAD DE BARCELONA - FACULTAD DE MEDICINA

CATEDRA Y ESCUELA PROFESIONAL DE DERMATOLOGIA
Y VENEREOLOGIA

(Director: J. PIÑOL AGUADE)

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

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

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

Septiembre de 1977

CAPITULO IV

RESULTADOSHIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO IIa, FAMILIARCASO N° 1

Historia clínica. (n°37.191)

A.P.M. mujer de 50 años de edad. (Abril 1973)

Antecedentes personales. Sin interés

Antecedentes familiares. Abuelo fallecido de muerte repentina. Hermano con xantomas tendinosos. Hijo de 22 años de edad con xantelasma y alteración lipídica semejante a la que presenta la paciente.

Enfermedad actual. Hace cinco años nota una tumoración sobre el tendón de Aquiles izquierdo que en estos últimos años ha ido creciendo longitudinalmente a lo largo del mismo.

Pocos meses más tarde apareció otra tumoración de características semejantes, pero de menor tamaño, en el tendón de Aquiles derecho, y más adelante fueron apareciendo sucesivamente lesiones semejantes en la cara dorsal del dedo medio de la mano izquierda, en ambas rodillas y en el dorso del pie izquierdo.

Exploración cutánea. En las localizaciones mencionadas se observan xantomas tendinosos, masas duras, que siguen los movimientos del tendón correspondiente, de distribución longitudinal a lo largo del mismo, de contornos redondeados y tamaños que oscilan entre 1 y 5 cm. de longitud según la localización donde asientan.

No presenta otro tipo de xantomas, ni lesiones en mucosas.

Exploraciones sistémicas y complementarias. No aportan datos de interés. El examen oftalmológico y el E.C.G. son normales. Tensión arterial, 155/95 mmHg.



Fig. 1. Caso n° 1. Xantomas tendinosos.

Estudios bioquímicos.

Prueba de sobrecarga grasa y ayuno prolongado:

	<u>Condiciones basales</u>	<u>- a las 10 h.</u>	<u>- a las 18 h.</u>	<u>P.H.L.A.</u>
L.T. (mg%)	1.556	1.153	1.153	1.196
C.T. (mg%)	576	550	520	598
T.G. (mg%)	86	93	50	64
F.L. (mg%)	262	340	275	287
Aspecto suero	claro	claro	claro	claro
Quilomicrones	0%	0%	0%	0%
Alfa-L.P.	22%	30%	29%	28%
Pre-beta-L.P.	9%	8%	6%	4%
Beta-L.P.	69%	62%	65%	68%

Histología (n° 14.615)

Se biopsió parcialmente un xantoma tendinoso del talón (tendón de Aquiles).

Se observa una tumoración constituida por proliferación de histiocitos, células espumosas, células gigantes tipo Touton y abundantes fibroblastos. La densidad del infiltrado da lugar a estrechamiento de las luces vasculares. Llama la atención la existencia de zonas de necrosis rodeadas por células xantomatosas y células gigantes, así como la presencia de espacios claros entre las bandas de colágeno, las zonas de necrosis y las células xantomatosas.

Abundante material lipídico intracelular que se tiñe intensamente de negro con el Sudán.

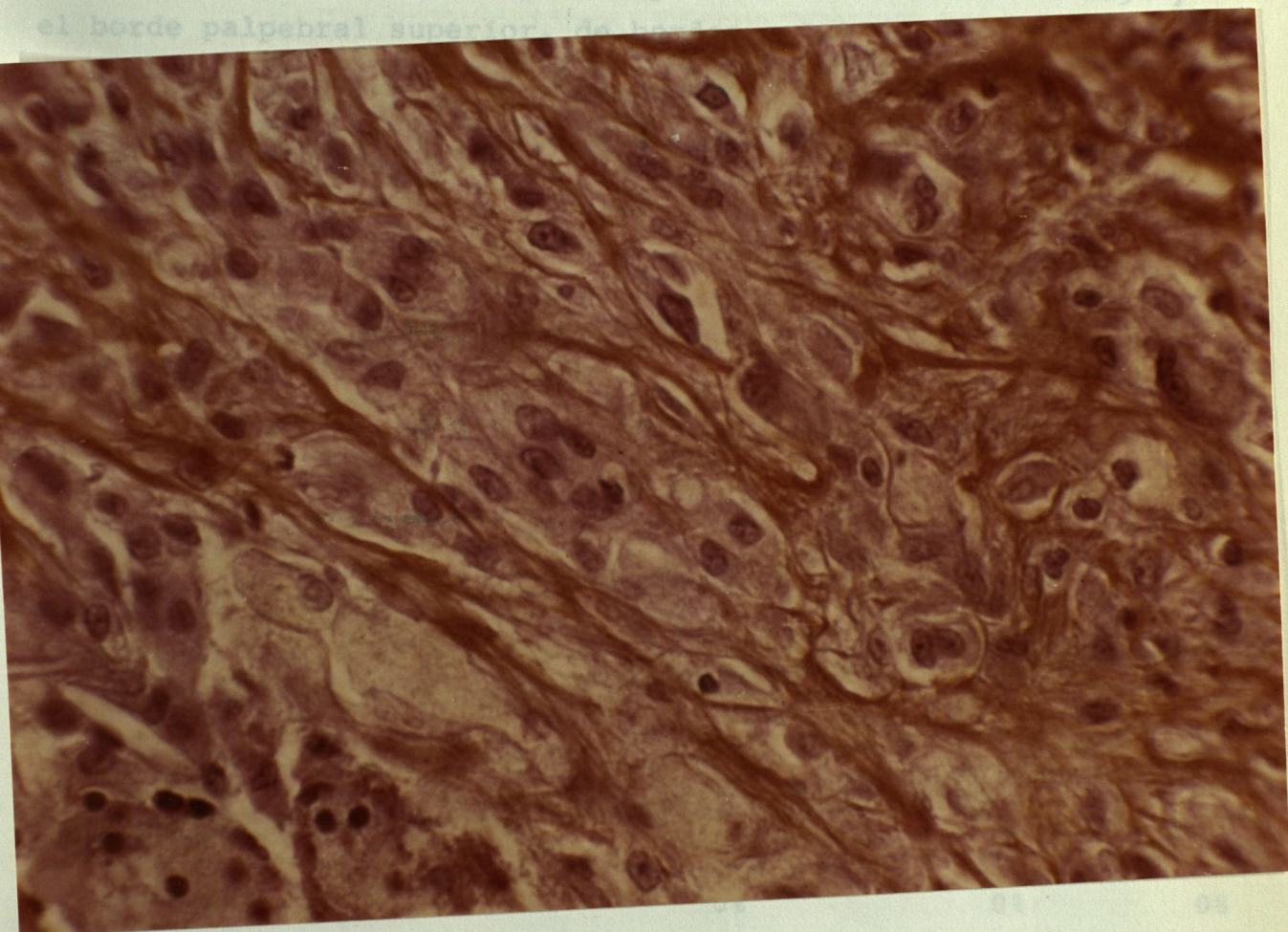


Fig. 2 Hiperlipoproteinemia tipo IIa, (caso n° 1). Células espumosas disponiéndose en haces entre la imbricada red de colágeno. (Hematoxilina-eritrosina-azafrán x 1.200).

HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO IIa, FAMILIAR.CASO N° 2Historia clínica (n°37.192)

J.A.P. varón de 22 años, hijo del caso n° 1 (Abril 1973).

Antecedentes personales. Sin interés.

Antecedentes familiares. Bisabuelo fallecido de muerte repentina. Madre y tío materno con xantomas tendinosos.

Enfermedad actual. Desde hace cuatro años presenta máculas amarillentas en el ángulo interno de ambos párpados superiores.

Exploración cutánea. Xantelasma en dicha localización (mácula amarilla ténue dispuesta paralelamente entre la ceja y el borde palpebral superior, de bordes mal limitados y extremos agudizados).

No presenta otro tipo de xantomas ni lesiones en mucosas.

Exploraciones sistémicas y complementarias. No aportan datos de interés.

Estudios bioquímicos.

Prueba de sobrecarga grasa y ayuno prolongado:

	<u>Condiciones basales</u>	<u>- a las 10 h.</u>	<u>- a las 18 h.</u>	<u>P.H.L.A.</u>
L.T. (mg%)	1.464	1.112	1.194	1.196
C.T. (mg%)	540	550	506	520
T.G. (mg%)	130	165	64	100
F.L. (mg%)	312	329	315	-
Aspecto suero	claro	claro	claro	claro
Quilomicrones	0%	0%	0%	0%
Alfa-L.P.	24%	22%	26%	25%
Pre-beta-L.P.	16%	18%	13%	6%
Beta-L.P.	60%	59%	61%	69%

HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO IIa, SECUNDARIA A
DIABETES MELLITUS.

CASO N° 3

Historia clínica (n°31.324)

E.R.M. mujer de 66 años de edad. (Abril 1972).

Antecedentes familiares. Madre cardiópata.

Antecedentes personales. Diabetes Mellitus con disminución importante de la agudeza visual.

Enfermedad actual. Desde hace más de un año van apareciendo masas duras, blanquezinas e indoloras en codos y en región glútea.

Exploración cutánea. Dichos tumores corresponden a xantomas tuberosos de gran tamaño. Además presenta xantelasma palpebral y xantomas tendinosos en el dorso de ambas manos.

Exploraciones sistémicas y complementarias. Soplo presistólico en foco pulmonar, E.C.G. normal. Radiología del tórax: cardiomegalia y botón aórtico prominente.

Exploración oftalmológica: Disminución importante de la agudeza visual; en ambos fondos de ojo se observan exudados múltiples, microhemorragias y proliferación. Retinopatía diabética grado IV.



Fig. 3 Caso n° 3. Xantomas tendinosos.

Estudios bioquímicos.

	Glicemia: 222 mg%	Uricemia normal.
L.T.:	1.666 mg%	Quilomicrones: 0%
C.T.:	506 mg%	Alfa-L.P. : 19%
T.G.:	627 mg%	Pre-beta-L.P.: 21%
F.L.:	405 mg%	Beta- L.P.: 59%
A.G.L.:	0'3 mEq/l.	

Histología (n°13.255).

Biopsia de un xantoma tuberoso de gran tamaño en región glútea.

En la totalidad de la dermis se observa un infiltrado constituido casi exclusivamente por células histiocitarias de citoplasma espumoso, más difuso en la dermis superficial y con tendencia a formar conglomerados, preponderantemente perivasculares, en la dermis profunda. Se observa así mismo alguna célula gigante multinucleada, aislada. Llama también la atención la gran proliferación fibroblástica que rodea a los histiocitos espumosos hasta el punto de influir en la disposición de los mismos, que adoptan alineamientos en distintas direcciones, de forma estoriforme, como si de un tumor de origen fibroblástico se tratara.

La tinción con Sudán negro, fue muy intensamente positiva.

HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO IV, SECUNDARIA A DIABETES MELLITUS.CASO N° 4

Historia clínica (n°33.248)

J.M.M. varón de 41 años de edad. (Agosto 1972).

Antecedentes personales. En alguna ocasión aquejó algias abdominales difusas y poco precisas. Ingesta de alcohol considerable.

Antecedentes familiares. Padre diabético. Antecedentes reumáticos en casi toda la familia.

Enfermedad actual. Hace aproximadamente unos 10 años aparecieron 3 ó 4 elementos papulosos de tamaño pequeño y coloración amarillenta en los párpados, el mentón, y en la región cervical posterior.

Hace 5 ó 6 años aparecieron elementos semejantes en el tórax, en los codos y en las regiones glúteas, y más recientemente en la frente, conductos auditivos externos, orificios nasales y en regiones inguinales.

En el transcurso de estos 10 años las lesiones se han ido multiplicando y una gran parte de las mismas (unos 200 elementos aproximadamente) fueron electrocoaguladas en varias ocasiones por diversos dermatólogos, dejando en su lugar una pequeña cicatrizacrómica. Afirma que una media docena de tales elementos sufrieron involución espontánea.

Exploración cutánea. En las localizaciones señaladas se reparten unos 40-50 xantomas tuberosos (pápulas redondeadas de superficie lisa, bordes bien limitados, de tamaños que oscilan entre 2 y 8 mm. de diámetro y de coloración amarillo-rosada o amarronada). En el párpado inferior derecho existe un xantoma plano a modo de xantelasma de 1 cm² aproximadamente de extensión. Llama la atención la tendencia que muchos de estos elementos, tienen a disponerse en zonas periorificiales fundamentalmente alrededor de los conductos auditivos externos y de los orificios nasales externos.

Nevus de Becker en la región subescapular derecha.

No presenta lesiones en mucosas.

Exploraciones sistémicas y complementarias. Sin anomalías. Examen oftalmológico: pterigion bilateral.

Evolución y tratamiento. Fue tratado con dieta hipocalórica (restricción de hidratos de carbono y grasas) y con la administración de 1 gramo al día de clofibrato, más 1 gramo al día de ácido nicotínico. A los seis meses se apreció una notable mejoría bioquímica, los xantomas fueron perdiendo consistencia y algunos de ellos llegaron a desaparecer, dejando en su lugar lesiones cicatrizales de aspecto anetodérmico (anetodermia secundaria postxantomatosa).



Fig. 4 Caso n° 4. Xantomas tuberosos y xantoma plano del párpado inferior derecho.

Estudios bioquímicos.

Glicemia: 110 mg%

Uricemia: 8'8 mg%

Curva de glicemia: - en ayunas 110 mg%

- a los 30' 155 mg%

- a los 60' 177 mg%

- a los 120' 155 mg%

Prueba de sobrecarga grasa y ayuno prolongado:

	<u>Condiciones basales</u>	- <u>a las 10 h.</u>	- <u>a las 18 h.</u>	<u>P.H.L.A.</u>
L.T. (mg%)	1.304	864	1.000	809
C.T. (mg%)	234	243	307	235
T.G. (mg%)	470	272	222	122
F.L. (mg%)	350	213	-	-
Quilomicrones	0%	0%	0%	0%
Alfa-L.P.	12%	29%	20%	15%
Pre-beta-L.P.	37%	15%	17%	85%
Beta-L.P.	50%	54%	63%	0%

Control bioquímico durante el tratamiento:

	<u>a los 8 m.</u>	<u>a los 16 m.</u>	<u>a los 20 m.</u>	<u>a los 24 m.</u>	<u>a los 34 m.</u>	<u>a los 40 m.</u>
L.T. (mg%)	540	670	1458	690	785	720
C.T. (mg%)	220	179	377	209	202	202
T.G. (mg%)	64	172	301	87	110	131
F.L. (mg%)	137	202	514	220	244	-
A.G.L. (mEq/l)	-	-	-	-	0'5	0'4
Quilomicrones	0%	0%	4%	0%	0%	0%
Alfa-L.P.	28%	20%	20%	29%	25%	24%
Pre-beta-L.P.	8%	22%	50%	5%	10%	27%
Beta-L.P.	63%	58%	26%	66%	65%	49%
Glicemia (mg%)	114	98	101	106	100	96

(m = meses)

Histología (n°13.499)

Biopsia de un xantoma tuberoso de la cara.

Epidermis irregularmente acantósica por encima de la lesión dérmica.

Pápula dérmica formada por un denso infiltrado, bien limitado en sus bordes, compuesto preponderantemente por histiocitos espumosos además de algunos fibroblastos y alguna célula gigante multinucleada tipo Touton.

Los elementos histiocitarios, al igual que en los casos anteriores, tienen un núcleo grande y claro, y citoplas-

ma abundante, eosinófilo y cargado de grasa, como se pone de manifiesto en las tinciones para los colorantes de las grasas.

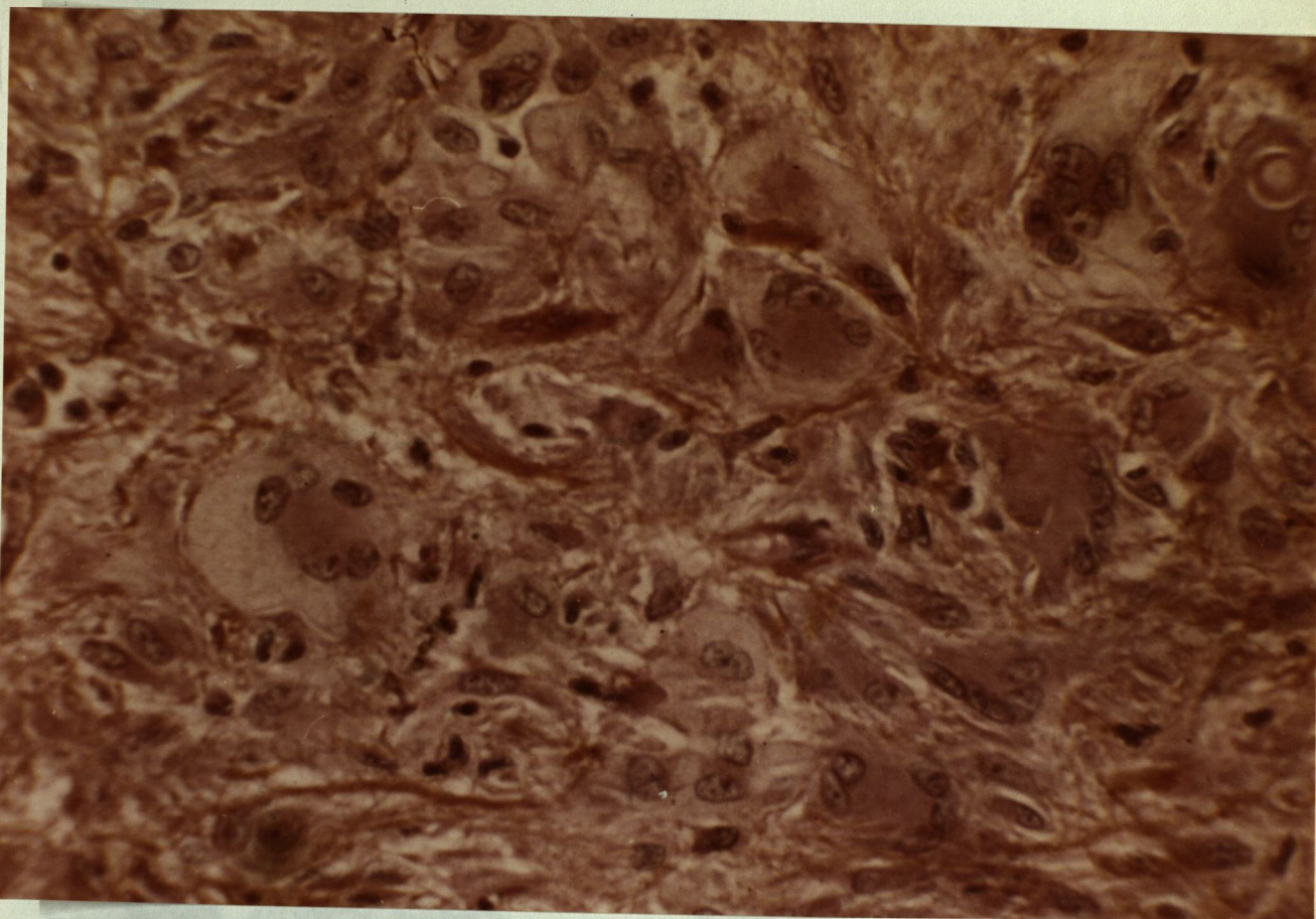


Fig. 5 Hiperlipoproteinemia Tipo IV (caso n° 4). Zona del infiltrado dérmico con numerosas células gigantes multinucleadas tipo Touton. (Hematoxilina-eritrosina-azafrán x 600).

ULTRAESTRUCTURA (n°961).

Abundantes macrófagos cargados de grandes vacuolas lipídicas en su citoplasma, junto a gran cantidad de lisosomas con zonas redondeadas de contenido multilaminar e irregular. Se observan algunas figuras de mielina y bastantes lisosomas en varias fases de actividad. Estas células presentan un citoplasma de Golgi muy aparente y algunos sacos de retículo endoplásmico granular. En alguna célula se hallaron cristales de lípidos.

Se observaron vacuolas lipídicas, algunas de ellas de gran tamaño, en las células endoteliales, en los pericitos y en algunos fibroblastos.

El Colágeno era muy abundante.

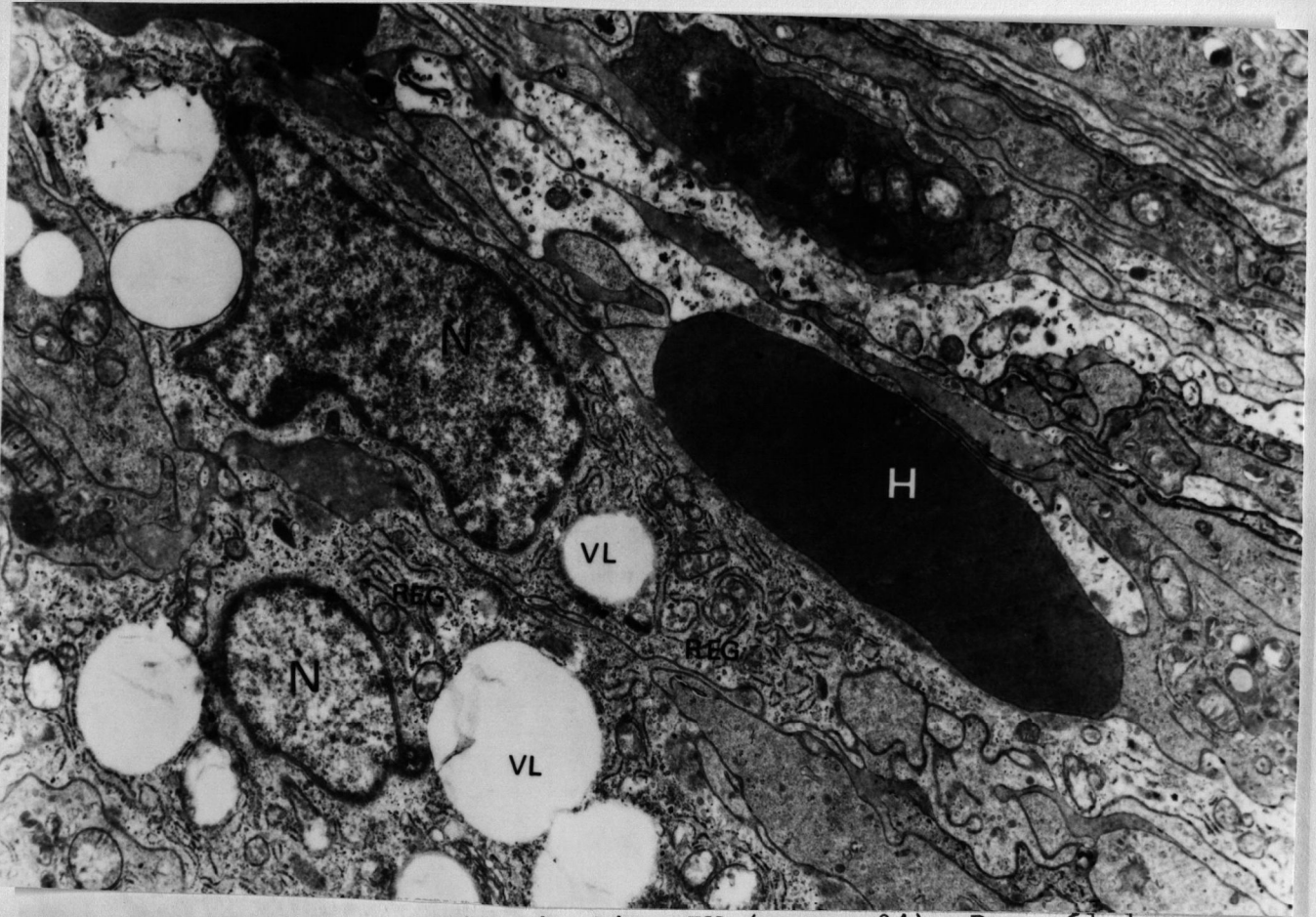


Fig. 6 Hiperlipoproteinemia tipo IV (caso n°4). Dos células fibroblásticas con vacuolas lipídicas (VL) en su citoplasma (N = núcleo, REG = retículo endoplásmico granular, H = hematíe en el espacio extracelular). (Aumentos x 15.000).

Hiperlipoproteinemia tipo IV (caso n° 4). Se observa el citoplasma de una célula histiocitaria en la que se observan varias vacuolas lipídicas, lípidos en estructuras redondeadas de diferente densidad en su interior (flechas) y dos cristales lipídicos (asterisco). N = núcleo de otra célula. (Aumentos x 15.000).

CROMATOGRAFIA DE LIPIDOS

Caso n° 4 (Extracto lipídico: 36,7 % del tejido seco)

LIPIDOS NEUTROS :

Esc

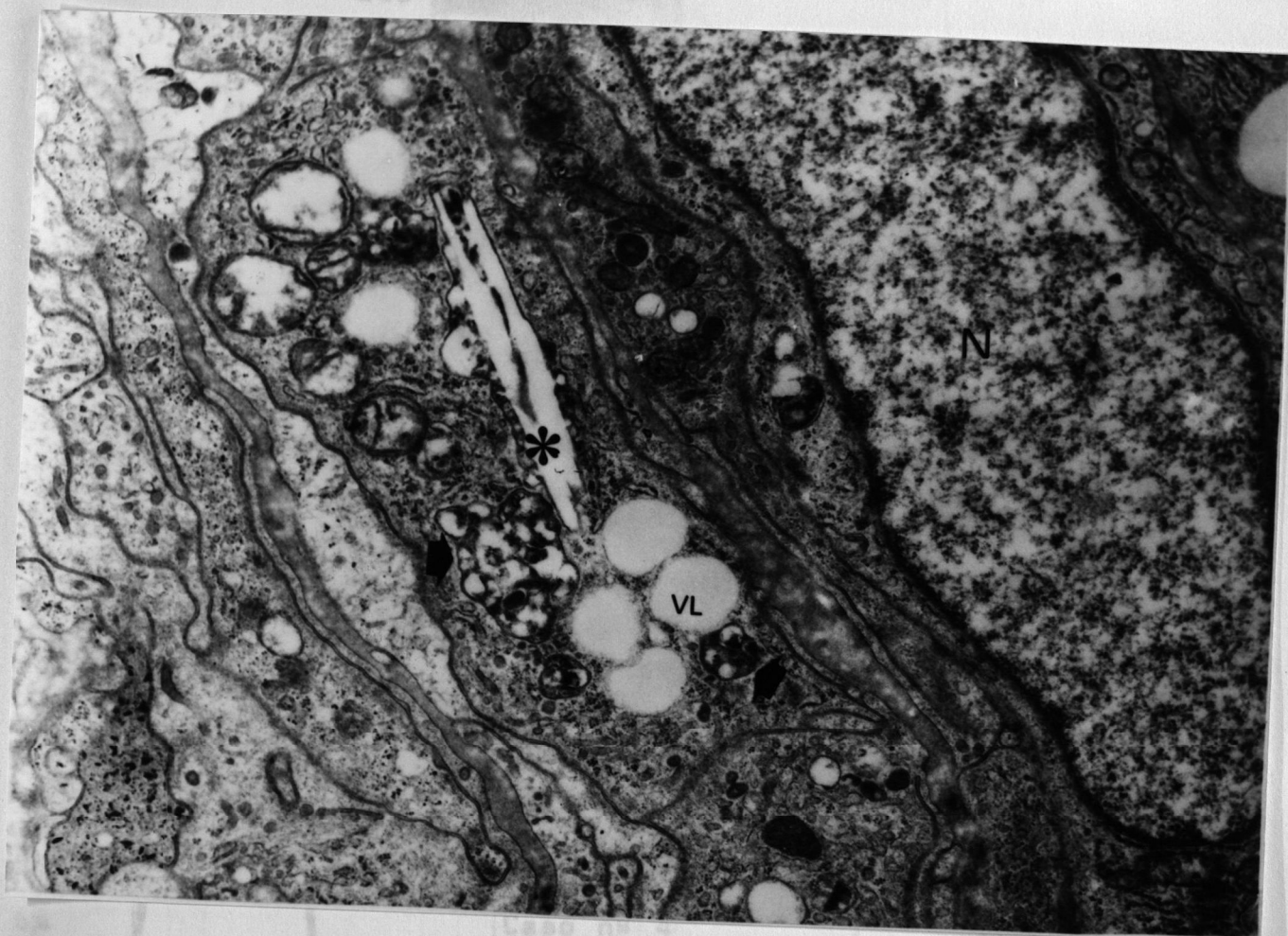


Fig. 7 Hiperlipoproteinemia tipo IV (caso n° 4). Porción citoplasmática de una célula histiocitaria en la que se observan varias vacuolas lipídicas, lisosomas con estructuras redondeadas de diferente densidad en su interior (flechas) y dos cristales lipídicos (asterisco). N = núcleo de otra célula. (Aumentos x 20.000).

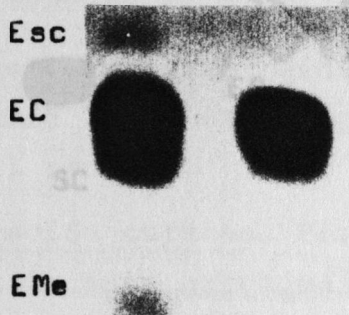
ESTERES DE COLESTEROL

CROMATOGRAFIA DE LIPIDOS

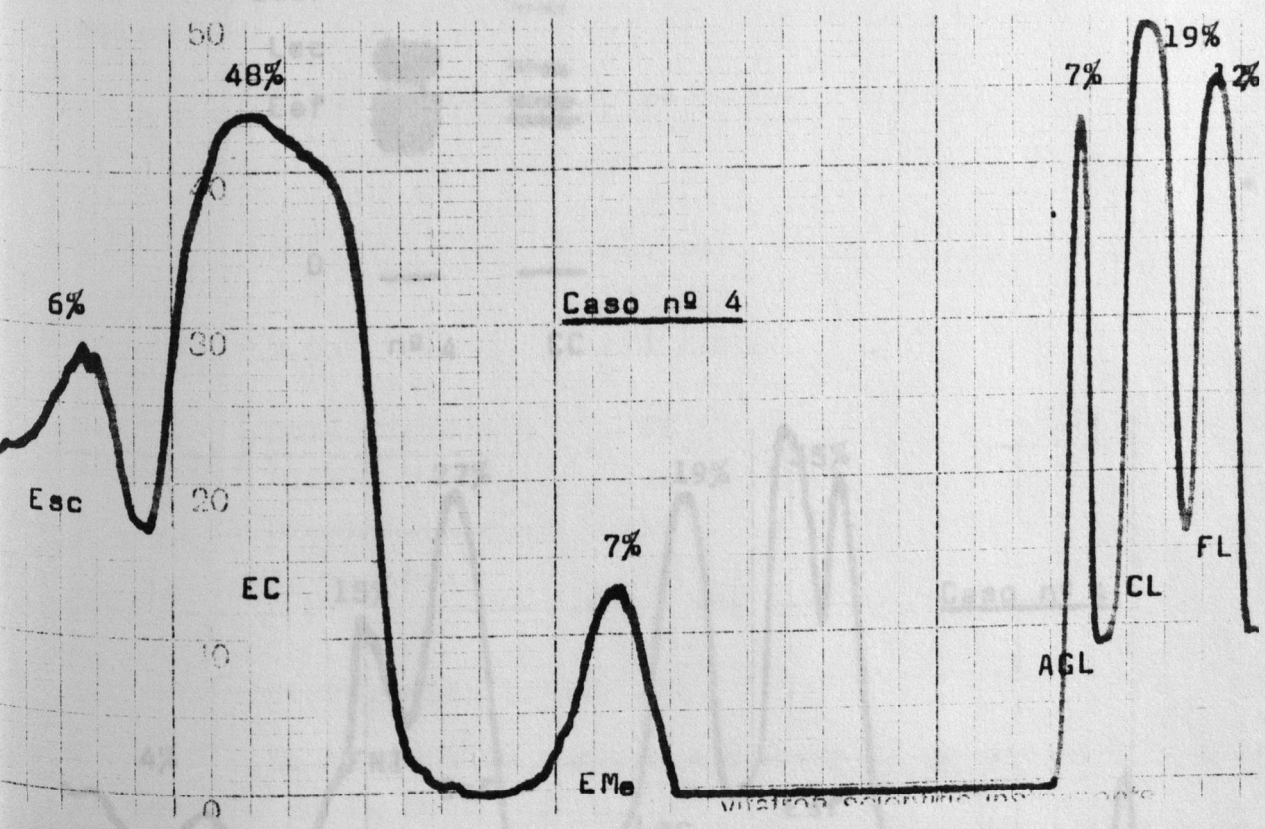
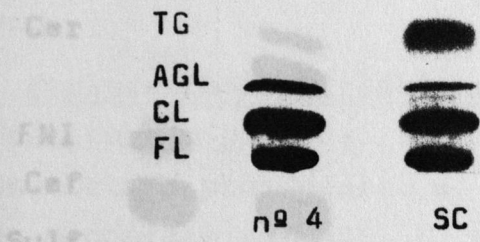
Caso nº 4

(Extracto lipídico: 36'7 % del tejido seco)

LIPIDOS NEUTROS :



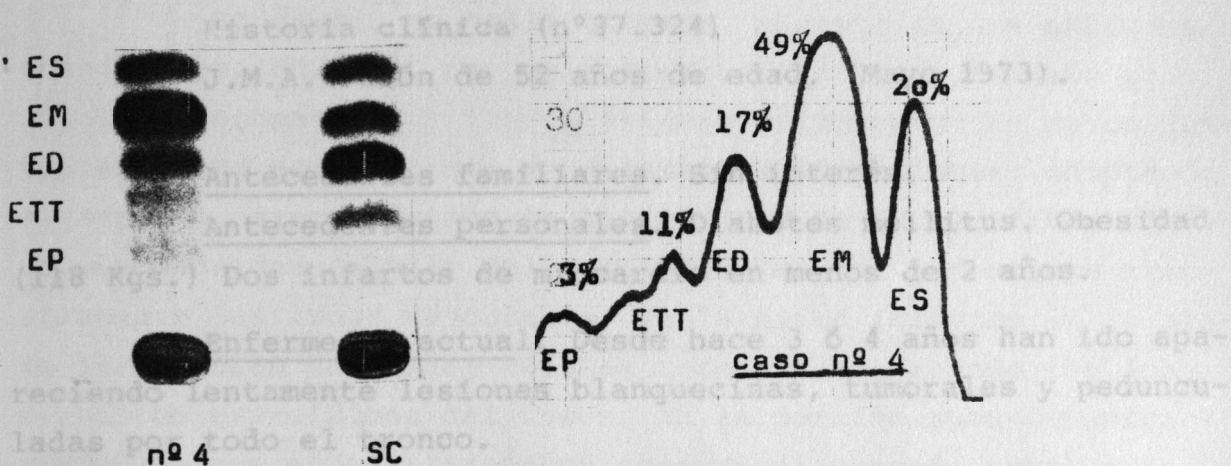
FOSFOESFINGOLIPIDOS :



HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO IV, SECUNDARIA A DIABETES MELLITUS.

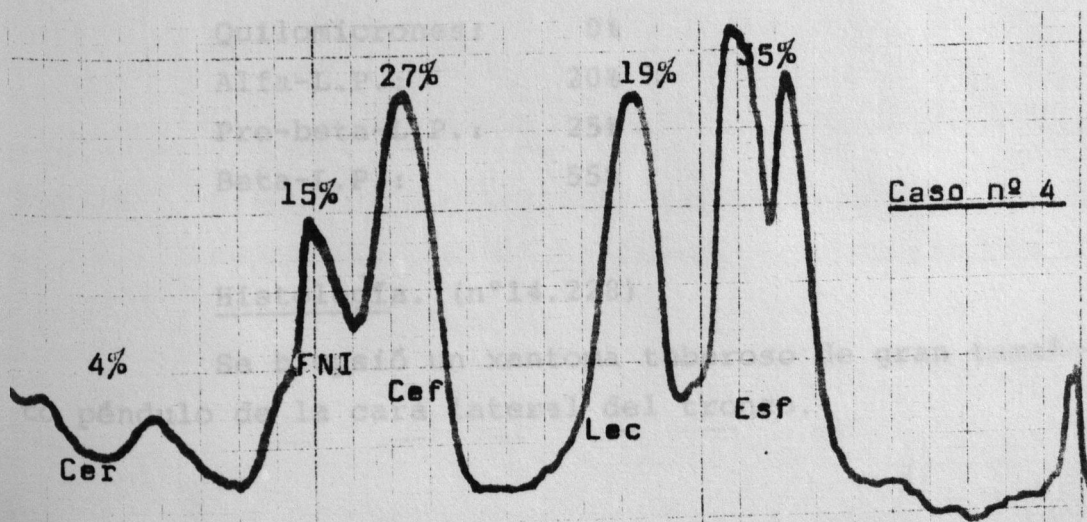
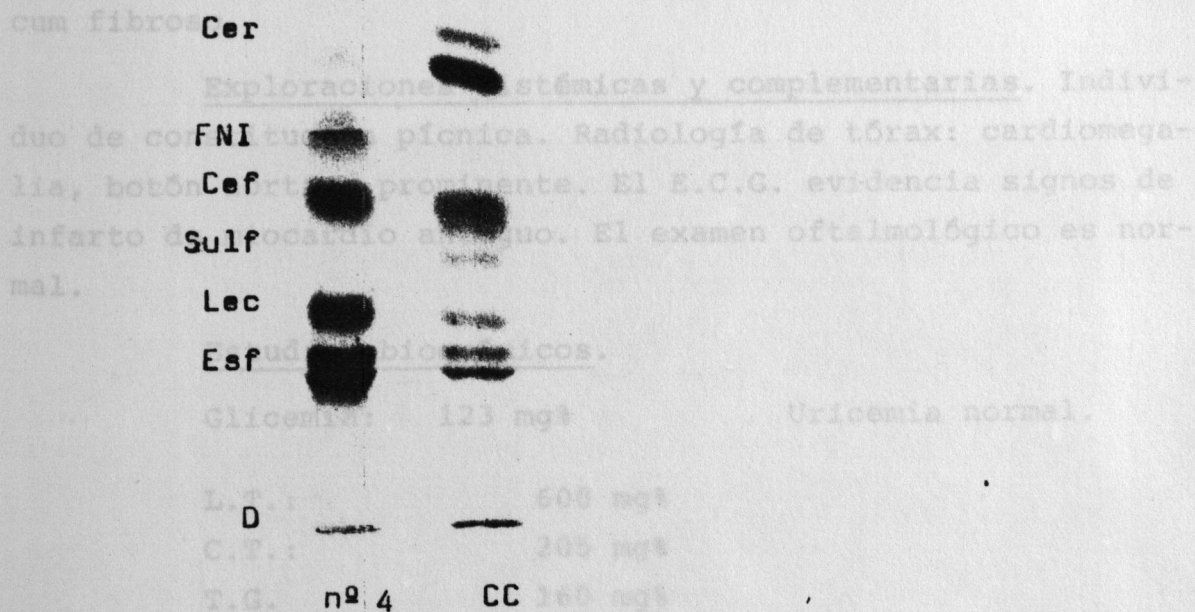
ESTERES DE COLESTEROL :

CASO N° 5



Exploración cutánea. Por todo el tronco, extremidades superiores y la zona aproximal de extremidades inferiores existen múltiples xantomas tuberosos (más de un centenar), de diversa morfología.

FOSFOESFINGOLIPIDOS :



HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO IV, SECUNDARIA A DIABETES MELLITUS.CASO N° 5

Historia clínica (n°37.324)

J.M.A. varón de 52 años de edad. (Mayo 1973).

Antecedentes familiares. Sin interés.

Antecedentes personales. Diabetes mellitus. Obesidad (118 Kgs.) Dos infartos de miocardio en menos de 2 años.

Enfermedad actual. Desde hace 3 ó 4 años han ido apareciendo lentamente lesiones blanquecinas, tumorales y pedunculadas por todo el tronco.

Exploración cutánea. Por todo el tronco, extremidades superiores y la zona aprominal de extremidades inferiores existen múltiples xantomas tuberosos (más de un centenar), de diversos tamaños, algunos de los cuales son francamente tumorales y adoptan una disposición pedunculada a modo de molluscum fibroso.

Exploraciones sistémicas y complementarias. Individuo de constitución pícnica. Radiología de tórax: cardiomegalia, botón aórtico prominente. El E.C.G. evidencia signos de infarto de miocardio antiguo. El examen oftalmológico es normal.

Estudios bioquímicos.

Glicemia: 123 mg% Uricemia normal.

L.T.: 600 mg%

C.T.: 205 mg%

T.G. 160 mg%

Quilomicrones: 0%

Alfa-L.P.: 20%

Pre-beta-L.P.: 25%

Beta-L.P.: 55%

Histología. (n°14.228)

Se biopsió un xantoma tuberoso de gran tamaño y aspecto péndulo de la cara lateral del tronco.