

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

Juan Ferrando Barberá

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

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

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

UNIVERSIDAD DE BARCELONA - FACULTAD DE MEDICINA

CATEDRA Y ESCUELA PROFESIONAL DE DERMATOLOGIA
Y VENEREOLOGIA

(Director: J. PIÑOL AGUADE)

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

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

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

Septiembre de 1977

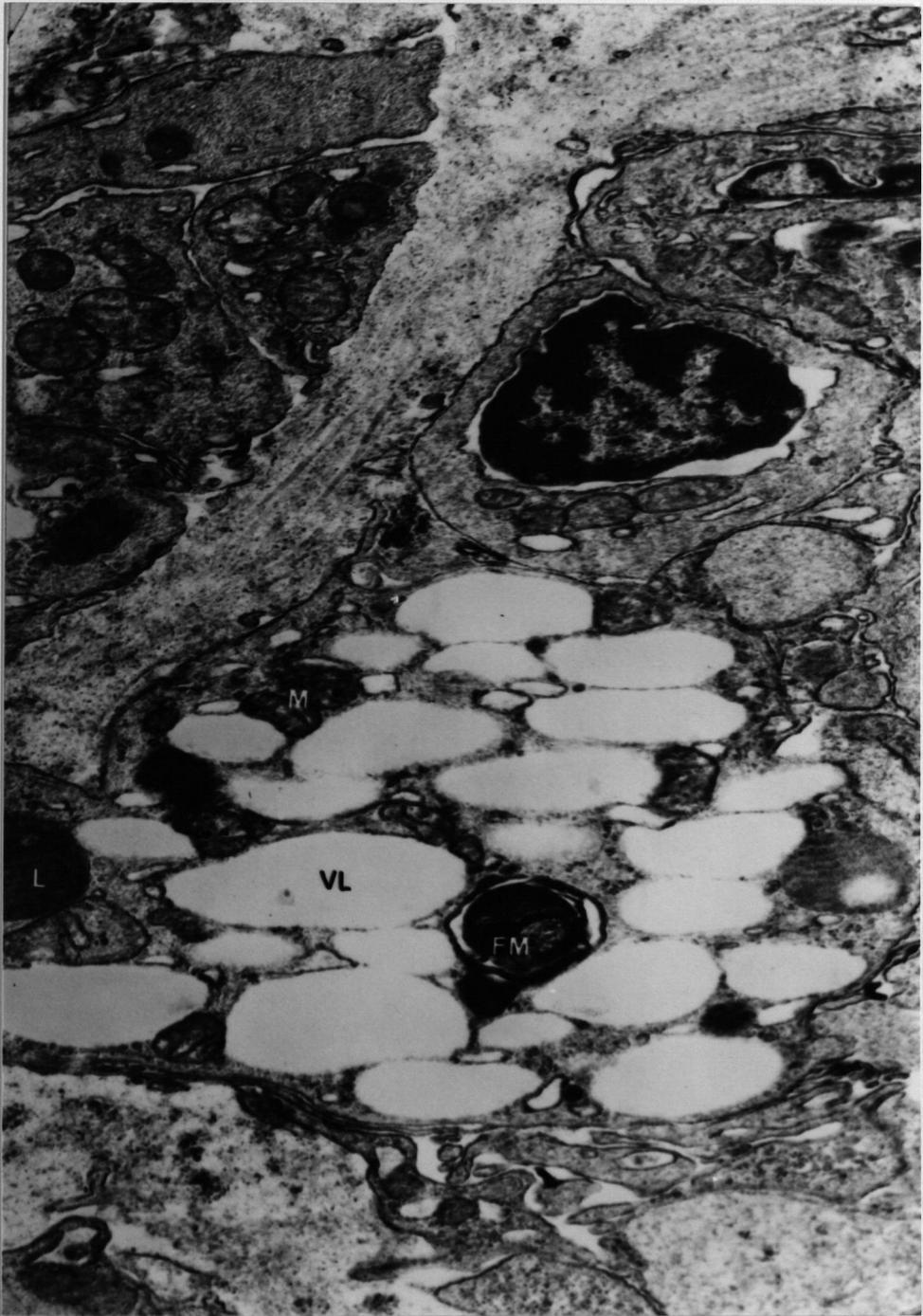
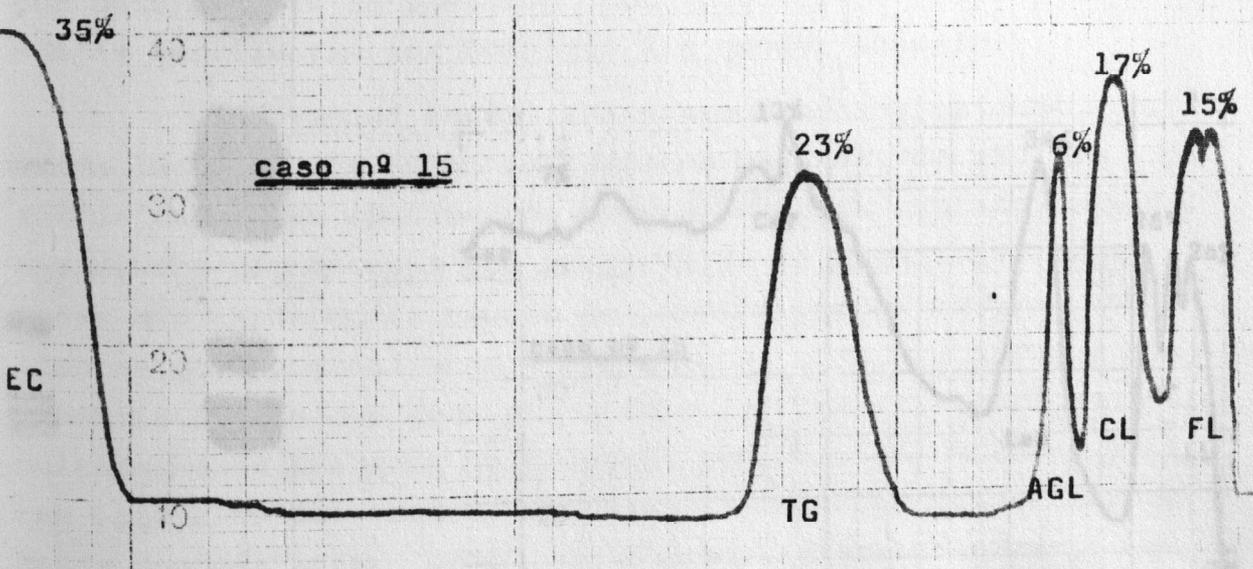
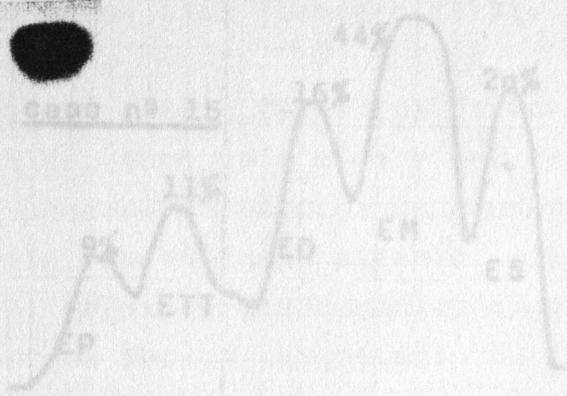
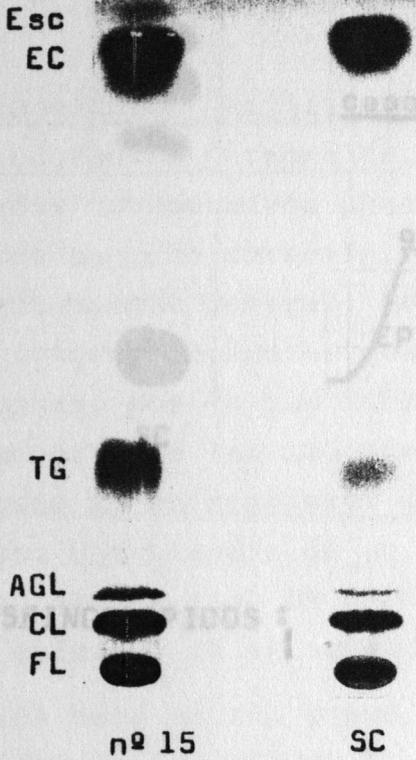


Fig. 24 Xanthoma disseminatum (caso nº 15). Citoplasma de una célula histiocitaria con múltiples vacuolas lipídicas (VL). Se observan también figuras de mielina (FM) y lisosomas (L) adosados a las anteriores. (Aumentos x 25.000).

CROMATOGRAFIA DE LIPIDOS

Caso nº 15 (Ex L: 12'7 % del tejido seco)

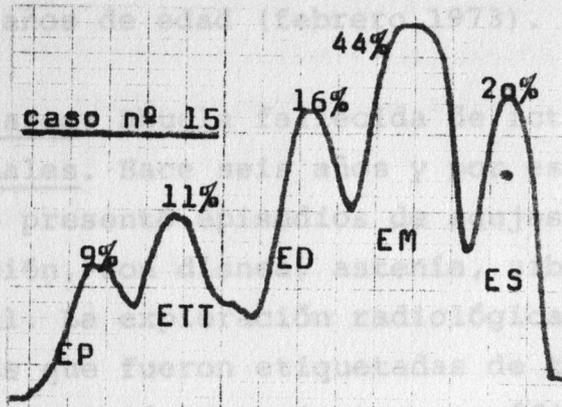
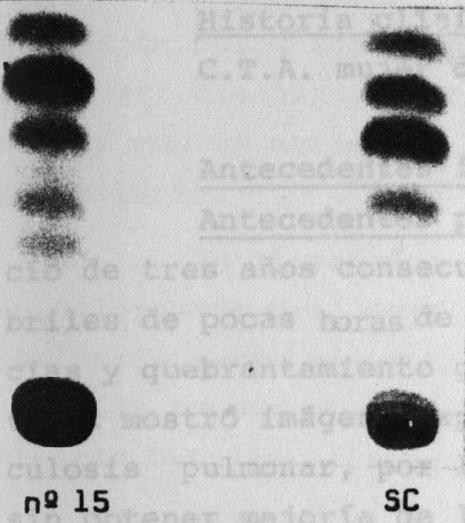
LIPIDOS NEUTROS :



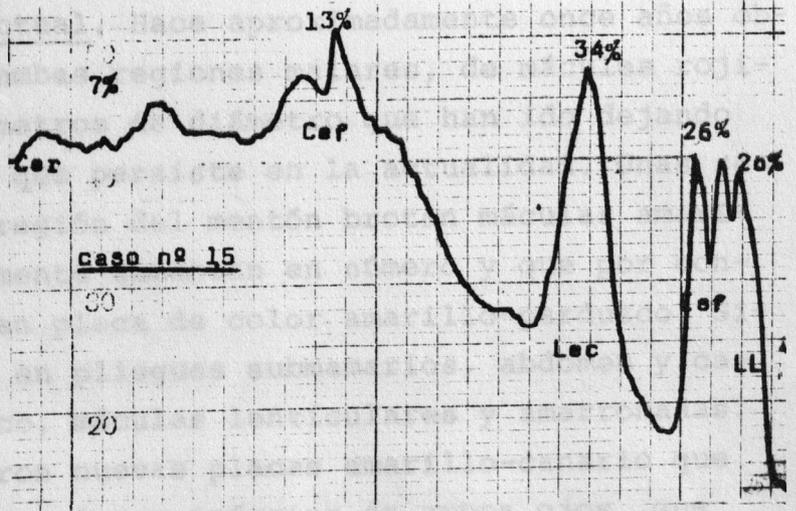
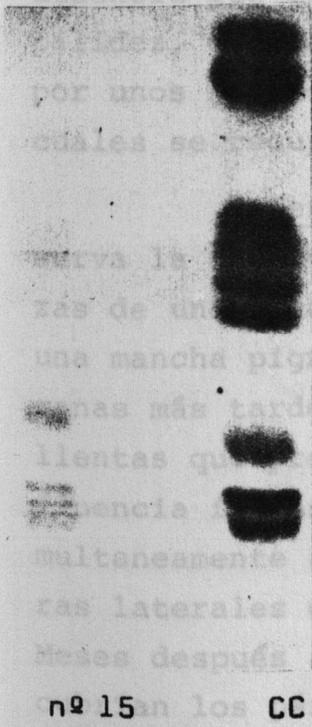
XANTHOMA DISSEMINATUM.

ESTERES DE COLESTEROL :

CASO N° 16



FOSFOESFINGOLIPIDOS :



Hace unos cuatro años aparecieron en ambas caras laterales del tronco, unas tumorecillas induradas que crecieron haz-

XANTHOMA DISSEMINATUM.CASO N° 16

Historia clínica (historia de sala n° 2882).

C.T.A. mujer de 27 años de edad (febrero 1973).

Antecedentes familiares. Abuela fallecida de ictus.

Antecedentes personales. Hace seis años y por espacio de tres años consecutivos presentó episodios de agujas febriles de pocas horas de duración, con disnea, astenia, sibilancias y quebrantamiento general. La exploración radiológica de tórax mostró imágenes apicales que fueron etiquetadas de tuberculosis pulmonar, por lo que recibió tratamiento específico sin obtener mejoría de las imágenes radiológicas. Múltiples frotis de esputo no consiguieron demostrar la presencia del bacilo de Koch. Una biopsia de un nódulo subclavicular reveló un infiltrado celular rico en depósitos grasos. Desde entonces la disnea de esfuerzo va en aumento.

Desde hace un año y medio, periódicamente crisis de ausencia que duran algo más de cinco minutos, acompañadas de palidez, escalofríos y sudoración, que le obligan a adoptar por unos minutos la posición decúbito supino después de los cuales se recupera por completo sin quedar amnesia.

Enfermedad actual. Hace aproximadamente once años observa la aparición en ambas regiones malares, de máculas rojizas de unos tres centímetros de diámetro que han ido dejando una mancha pigmentaria que persiste en la actualidad. Unas semanas más tarde en la región del mentón brotan máculas amarillentas que progresivamente aumentan en número y que por confluencia forman una gran placa de color amarillo-parduzco. Simultáneamente aparecen en pliegues submamaros, abdomen y caras laterales del tronco, máculas lenticulares y amarronadas. Meses después aparecieron nuevas placas amarillo-canario que cubrían los párpados superior e inferior de ambos ojos, que fueron diagnosticadas de xantelasmas y electrocoaguladas, con recidiva posterior.

Hace unos cuatro años aparecieron en ambas cara laterales del tronco, unas tumoraciones induradas que crecieron has-

ta alcanzar el tamaño de un huevo de gallina. Al mismo tiempo brotaron en las caras laterales de cadera, axila, genitales, región interescapular y en pliegue interglúteo, unas máculas parduzcas lenticulares.

Exploración cutánea. En ambos párpados se observan placas de color amarillo-canario, ligeramente sobreelevadas y de superficie plana, que dejan entremedio alguna laguna de piel sana y que se extienden hacia la parte superior de ambas regiones malares.

En el mentón se encuentra una gran placa infiltrada de coloración pardo-amarillenta y de límites difusos. En sus partes extremas presenta pliegues blandos al tacto y en algún punto de consistencia elástica, que se orientan hacia ambas comisuras bucales a las que desbordan en algunos puntos.

La piel de la región centrofacial y de partes laterales de la cara se halla recubierta de una extensa placa eritemo-pigmentaria de color rojo-parduzco que desaparece parcialmente a la vitropresión. Los límites inferiores son imprecisos y en ellos se aprecian, en algunos puntos, islotes de infiltración amarillenta en forma de pequeñas pápulas. En la región del antitrágo existen pequeñas pápulas miliares no sobreelevadas y de tonalidad marrón.

En la piel del tórax se hallan numerosas lesiones maculosas, máculo-papulosas y máculo-nodulillares, de diámetros que oscilan entre 2 y 4 mm., dispuestas en perdigonada, algunas de ellas de color pardo-oscuro y otras rojizas. Estos elementos tienden a confluír y a agruparse especialmente en la región del escote, pliegues inter y submamarios, y en la región inter-escapular.

En ambas caras laterales de la cadera existen máculas de 2 mm. de diámetro, de color marrón intenso y no infiltradas que confluyen para formar una placa pigmentaria irregular de varios cms.

En las axilas hay masas induradas formadas por la confluencia de lesiones nodulillares primitivas.

En ambos lados el tórax, a nivel de la 10^a costilla, se aprecian nódulos subcutáneos profundamente engastados, del volumen de un huevo de gallina, simétricamente dispuestos, de

consistencia pétreo o cartilaginosa, límites precisos e irregulares, adheridos a planos superficiales y movilizables sobre los profundos, ocasionando un considerable relieve. La piel que los cubre, se halla surcada de algunas lesiones máculo-papulosas aisladas.

En pliegue interglúteo lesiones que siendo inicialmente papulosas dan lugar por confluencia, a una placa sobreelevada e infiltrada, que configura las márgenes del ano. Es de bordes geográficos y localización marrón-oscuro, aunque más amarilla en sus límites.



Figura a.



Figura b.

Fig. 25 Caso n° 16. Xanthoma disseminatum. Obsérvese en la figura a, las densas masas xantomatosas infiltrantes en regiones malares, párpados y mentón, con esta tonalidad marrón parduzca que les es característica. En la figura b, cabe señalar las masas duras subcutáneas de la cara lateral del tronco, así como las máculo-pápulas eritemo-parduzcas de la axila y la región submama-ria.

La vulva se halla profunda y completamente infiltrada adoptando un aspecto hipertrófico e indurado al tacto.

En la mucosa yugal de ambas mejillas y por debajo de la línea de implantación de los últimos molares presenta sendas lesiones nodulares de 3-4 mm. de diámetro situadas simétricamente, de coloración amarilla, duras al tacto y de consistencia cartilaginosa.

Ambos orificios nasales externos se hallan afectados por lesiones nodulillares amarillo-parduzcas, de disposición anular alrededor de los mismos.

A la palpación se aprecian a ambos lados de la cara, a nivel de la parte media del borde orbitario inferior, dos nódulos simétricos, del tamaño de un garbanzo, duros, adheridos a planos óseos y bien limitados. Asimismo las prominencias occipitales se palpan más sobresalientes de lo normal. También a cada lado de la sutura interparietal se palpa una depresión redondeada, de bordes lisos y de 1 cm. de diámetro.

Exploraciones sistémicas. Únicamente a la exploración funcional del aparato respiratorio destaca unos valores discretos de restricción. El resto de sistemas y aparatos, incluyendo exámenes oftalmológicos, otorrinolaringológicos, endocrinológicos, y el E.E.G. son normales.

Radiología. En las diferentes placas tomadas en los años 1968, 1971, 1973 y 1974, persisten las siguientes alteraciones:

Radiografía de cráneo. A 2 cm. por encima de la sutura lambdaidea y a 1 cm. a cada lado de la sutura interparietal, se observan dos imágenes de pérdida de sustancia redondeadas, bien limitadas y simétricas que recuerdan orificios de trepanación y que corresponden probablemente a una anomalía del desarrollo ("foramina parietalia"). La imagen de la silla turca es normal, y las prominencias occipitales son muy sobresalientes.

Radiografía de tórax. Sombras paratraqueales de densidad media y contornos difuminados que al estudio planigráfico adquieren, especialmente al corte de 8 cm., en el lado derecho forma triangular y en el izquierdo alargada caudalmente. Silueta cardiovascular normal, sin alteraciones de la parrilla costal.



Fig. a

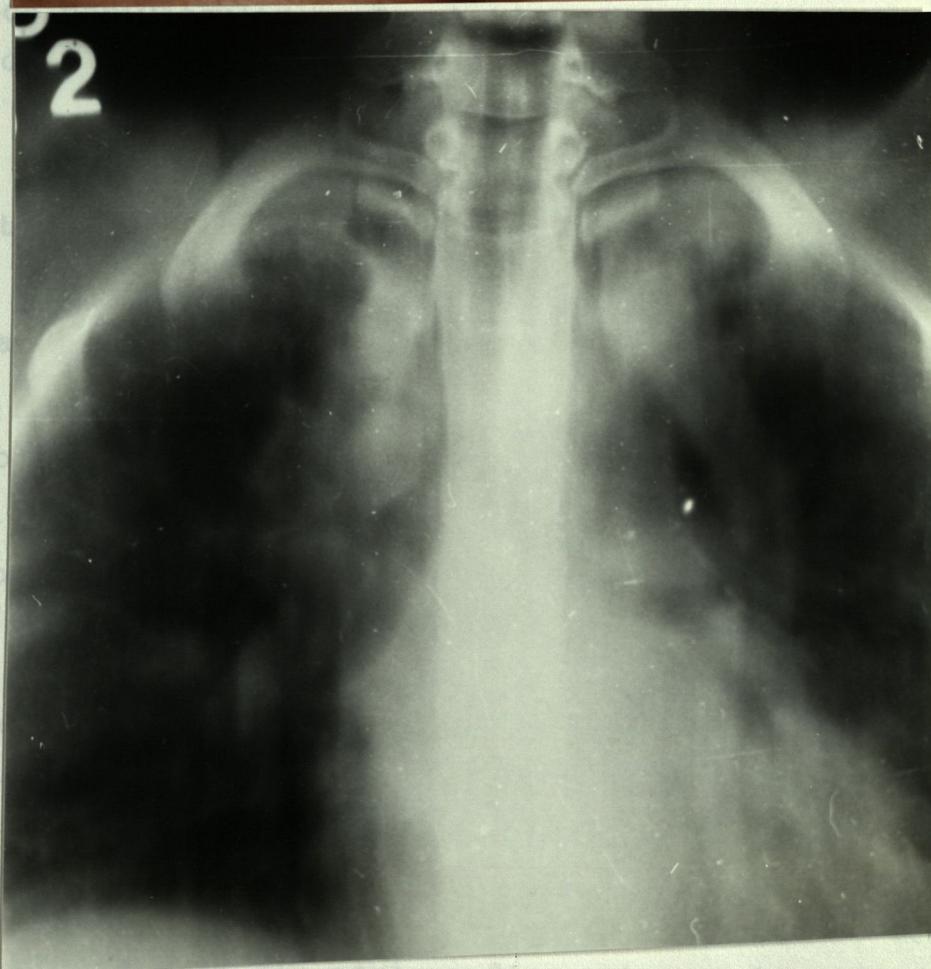


Fig. b.

Fig. 26 Caso n° 16. Xanthoma disseminatum. En la figura a, masas densas xantomatosas de color achocolatado en región interglútea. En la figura b, masas densas paratraqueales bilaterales.

Evolución. Fueron instaurados varios tratamientos (vinblastina, derivados del podofilino, paraaminobenzoato potásico, radioterapia local, infiltraciones con corticoides...) motivados fundamentalmente por episodios de empeoramiento del estado general con fiebre, astenia, disnea, náuseas, sin que en ningún caso se consiguiera una reducción aparente de las lesiones. Durante los cuatro años que hemos controlado a la paciente las lesiones han permanecido prácticamente estacionarias.

Histología (n°13.864 I y II)

Se biopsió la placa infiltrada del mentón y el nódulo duro de la cara lateral del tronco.

En la primera se observa, bajo una epidermis normal, un infiltrado linfohistiocitario, con tendencia a la formación de acúmulos perivasculares. En el límite inferior del mismo se aprecian células espumosas y elementos gigantes bi- y trinucleados.

La tinción con Sudán III muestra abundantes depósitos grasos intracelulares.

En la coloración de Weigert, las fibras elásticas no aparecen a nivel del infiltrado.

En los infiltrados perivasculares se observan algunas granulaciones PAS-positivas, en células aisladas.

En la segunda pieza, la epidermis y la dermis superior y media son aparentemente normales. Las lesiones se sitúan a nivel de la dermis profunda y en los septos del tejido adiposo, y consisten en grandes acúmulos de infiltración celular, dispuestos en bandas separadas por gruesos haces de fibras. Los componentes del infiltrado son unos elementos muy característicos, de citoplasma voluminoso y muy eosinófilo, núcleo claro y cromatina dispuesta en pequeños grumos, con contornos celulares de aspecto triangular, pentagonal o estrellado. Algunos son bi- o trinucleados, o bien con núcleos dispuestos en herradura o con aspecto de célula de Touton, pero siempre con citoplasma acidófilo. Existen áreas de necrosis con desaparición de la trama del tejido conjuntivo y formación de espacios lacunares, en el interior de los cuales existen abundantes células gigantes.

Los lóbulos adiposos están infiltrados por células histiocitarias y gigantes en su parte periférica, pero no presentan fenómenos de adiponecrosis.

Con el Sudán III se observan acúmulos irregulares en la vecindad de los septos del tejido adiposo, en su mayor parte extracelular, pero faltan en gran parte en las zonas infiltradas.

Tanto en esta pieza como en la anterior la tinción para el hierro fue negativa.

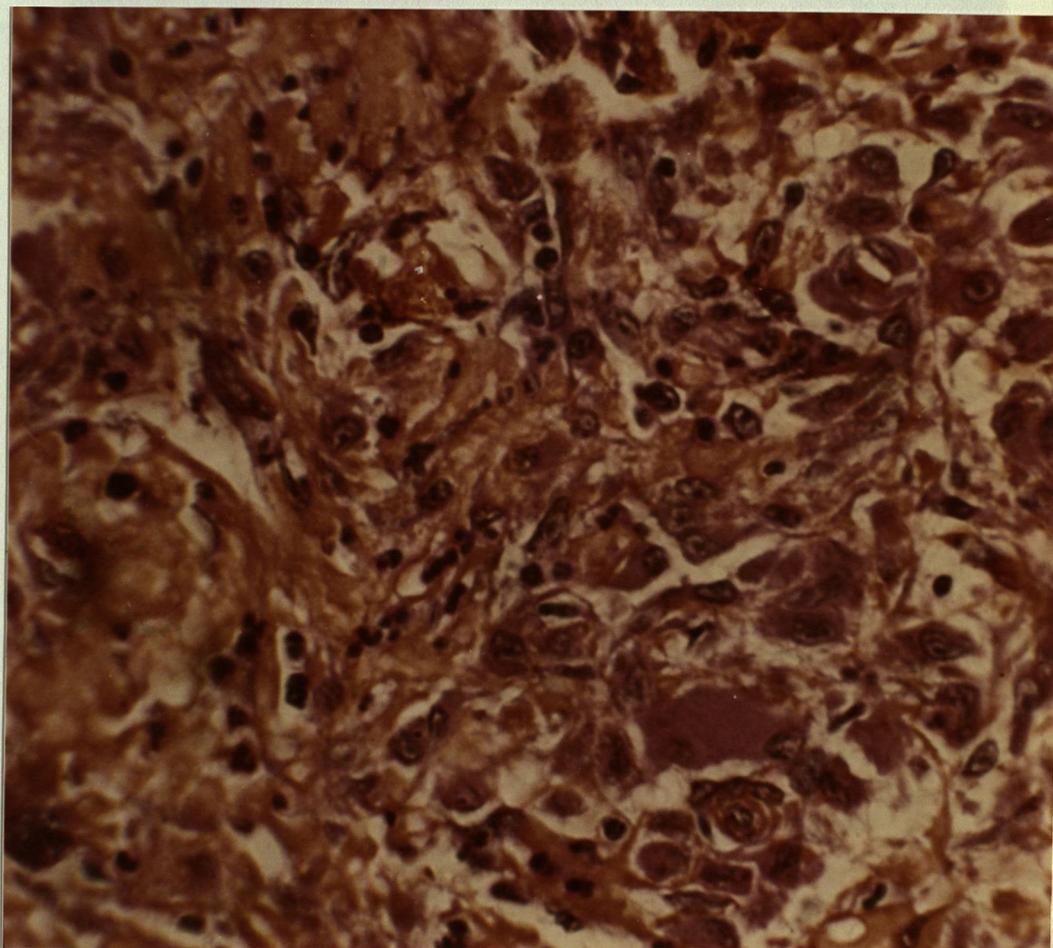


Fig. a

Fig. c

Fig. 27 Xanthoma disseminatum (caso n° 16)

a) Elementos característicos de citoplasma acidófilo, contornos poligonales, algunos bi o tri nucleados. (Hematoxilina-eritrosina-azafrán x 1.200).

b) Sudán III positivo en algunos elementos (Sudán III x 1.200).

c) PAS-positividad citoplasmática de muchos de estos elementos (PAS x 214).

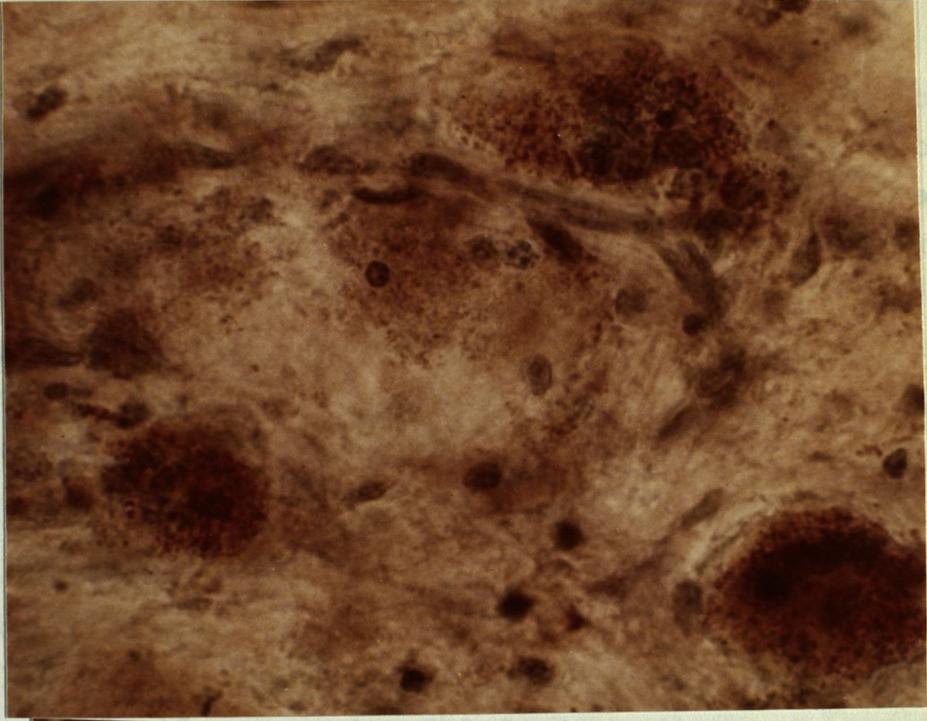


Fig. b

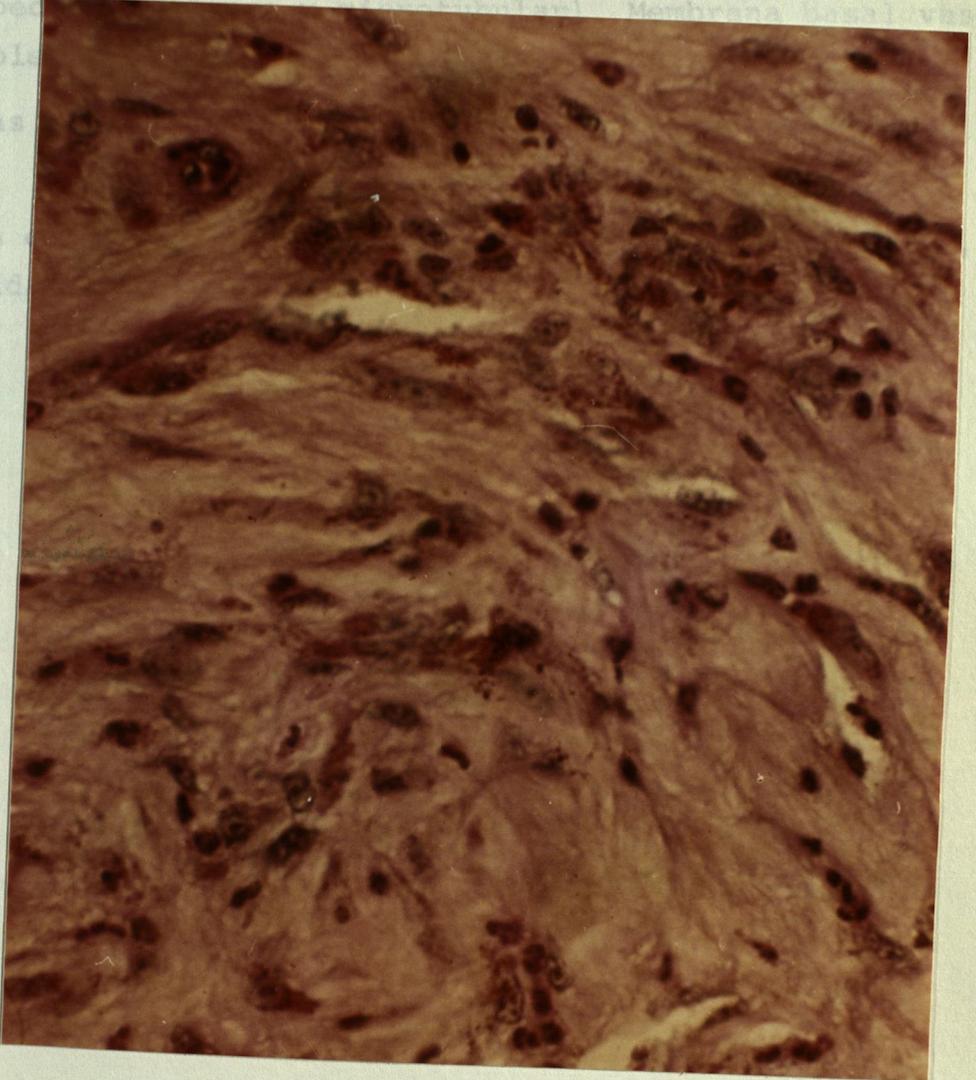


Fig. c

Fig. 27 b) Granulaciones lipídicas intracitoplasmáticas (Sudán rojo x 1.536).
c) PAS-positividad citoplasmática de muchos de estos elementos (PAS x 614).

Ultraestructura (n°21)

Se observan células de aspecto histiocitario. Citoplasma con muchas mitocondrias, lisosomas de diversos tamaños, retículo endoplásmico granular y múltiples vacuolas lipídicas de diversos tamaños y diferente densidad (algunas son muy grandes y claras, y otras más pequeñas y de contenido más denso).

Junto a las vacuolas lipídicas se hallan gran cantidad de figuras de mielina en agrupaciones limitadas por membrana, correspondiendo a cuerpos residuales (lisosomas terciarios).

No se observaron cuerpos de Langerhans.

En las células endoteliales se observó alguna vacuola lipídica de pequeño tamaño, así como la existencia de cuerpos de Weibel y Palade (inclusiones citoplasmáticas electrón-densa de aspecto fusiforme y microtubular). Membrana basal vascular múltiple.

Las células de Schwann no presentaban inclusiones lipídicas.

En ocasiones se apreciaba colágeno de espacio largo, de periodicidad superior que la normal.

Caso n° 16 (Ex Lr 10'6 % del tejido seco)

LÍPIDOS NEUTROS 1

Esc

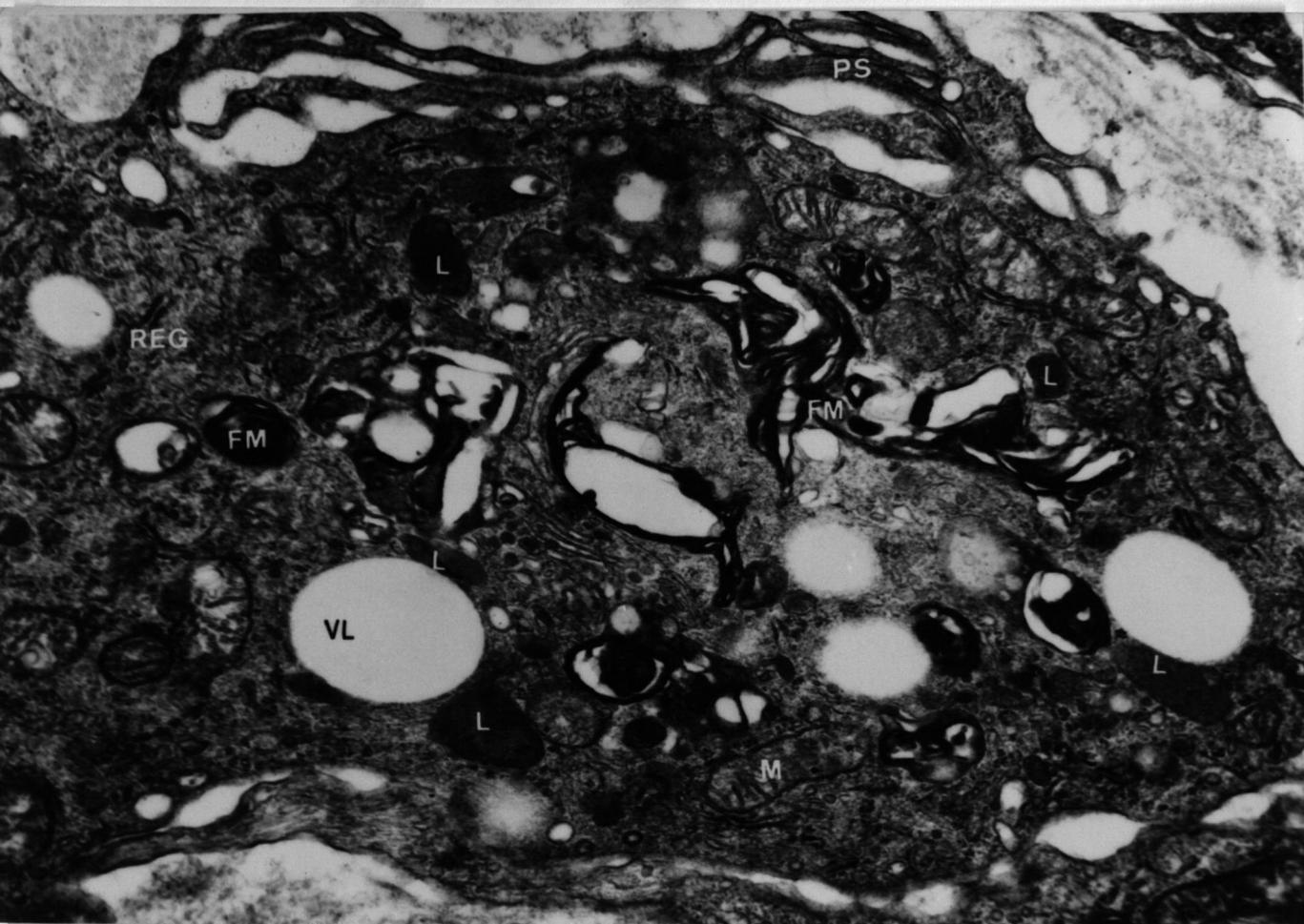
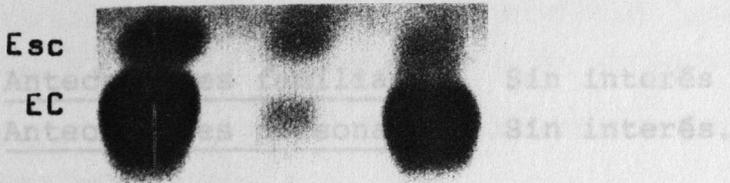


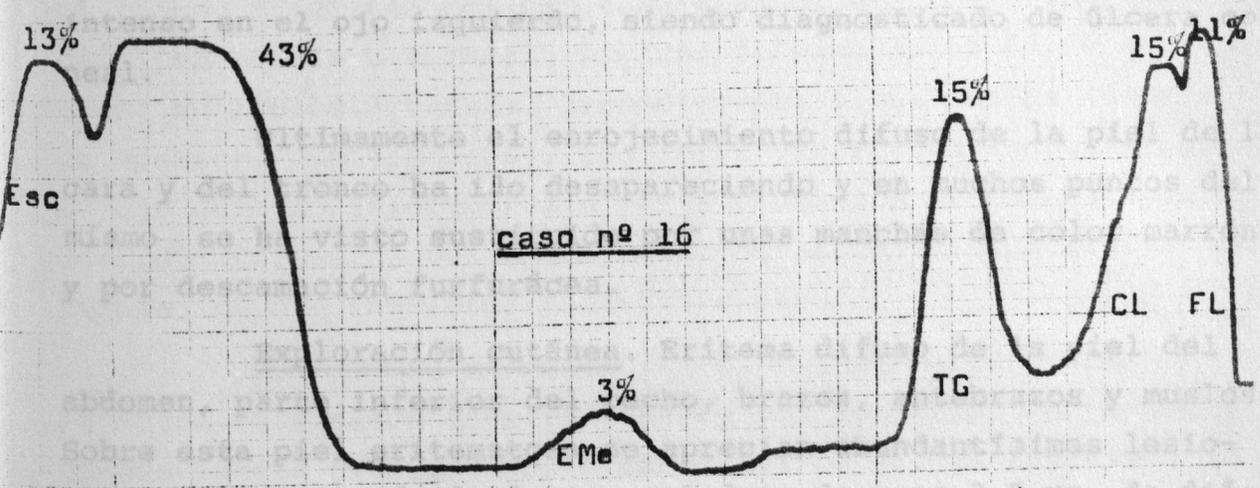
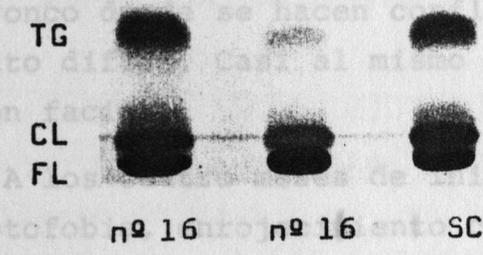
Fig. 28 Xanthoma disseminatum (caso n° 16). Citoplasma de una célula histiocitaria en el que se observan vacuolas lipídicas (VL) de diferente tamaño y densidad, junto a múltiples lisosomas (L) y formación de figuras de mielina (FM), algunas formando agrupaciones limitadas por membrana. (Aumentos x 25.000).

Caso nº 16 (Ex L: 18'6 % del tejido seco)

LIPIDOS NEUTROS :



Enfermedad actual. Hace tres meses aparecen en el dorso de la mano izquierda lesiones escamosas, rojizas, de unos 2-3 EMe de diámetro, que persisten durante unos días y más tarde se extienden al antebrazo. Transcurridas unas semanas brotan lesiones semejantes en número cada vez mayor, sobre todo en tronco.



ESTERES DE COLESTEROL :

