

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i4.8992>

## Xantomas eruptivos como primera manifestación de hipertrigliceridemia severa y diabetes mellitus descontrolada

### *Eruptive xanthomas as initial manifestation of severe hypertriglyceridemia and poorly controlled type 2 diabetes mellitus.*

Ilse Fernández Reyna,<sup>1</sup> Jesús Martínez Ortega,<sup>2</sup> Alejandra Locken Castilla,<sup>1</sup> Jorge Arcila Castellanos,<sup>3</sup> Grecia Figueroa Ramos<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Los xantomas eruptivos se describen como la aparición de lesiones de aspecto papular, de coloración amarillenta en la piel, rodeadas por un halo eritematoso asociado con hipertrigliceridemia; aparece con frecuencia con concentraciones séricas de triglicéridos superiores a 2000 mg/dL. La hipertrigliceridemia grave puede ser causada por mutaciones genéticas primarias, enfermedades crónicas secundarias o ambas. La hiperlipidemia es un trastorno metabólico frecuente en la población general. A pesar de esto, sólo un pequeño porcentaje de pacientes padecerá xantomas cutáneos.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 38 años de edad con diabetes mellitus descontrolada, quien consultó inicialmente con su médico de atención primaria con diagnóstico de molusco contagioso. La dermatosis consistía en neoformaciones de aspecto papular amarillentas de 3 a 6 mm agrupadas, con halo eritematoso de predominio en las superficies extensoras de las extremidades y el abdomen. Los análisis de laboratorio revelaron concentraciones de triglicéridos de más de 5000 mg/dL y colesterol mayor de 900 mg/dL en ausencia de pancreatitis aguda. Con la adecuada correlación clínico-patológica se concluyó el diagnóstico de xantomas eruptivos.

**CONCLUSIONES:** Los xantomas pueden no ser fácilmente identificables por el personal médico, por lo que conocer sus características y la relación de esta afección con dislipidemia severa permitirá establecer el diagnóstico y proporcionar el tratamiento oportuno, con el objetivo de evitar las complicaciones asociadas, principalmente cardiovasculares.

**PALABRAS CLAVE:** Hipertrigliceridemia; xantomas eruptivos; trastorno metabólico.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Eruptive xanthomas are described as the appearance of yellowish papules on the skin, surrounded by an erythematous halo associated with hypertriglyceridemia, frequently appearing with serum triglyceride levels above 2000 mg/dL. Severe hypertriglyceridemia can be caused by primary genetic mutations, secondary chronic diseases, or both. Hyperlipidemia is a common metabolic disorder in the general population. Despite this, only a small percentage of patients will develop xanthomas.

**CLINICAL CASE:** A 38-year-old female patient with poorly controlled diabetes who was referred by her primary care physician with the diagnosis of molluscum contagiosum. The rash consisted of clusters of 3 to 6 mm yellow papules with erythematous borders

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna, Hospital General Dr. Agustín O'Horán, Mérida, Yucatán, México.

<sup>2</sup> Residente de Dermatología, Instituto Dermatológico de Jalisco José Barba Rubio, Zapopan, Jalisco, México.

<sup>3</sup> Especialista en Dermatología, Centro Dermatológico de Yucatán, Yucatán, México.

<sup>4</sup> Residente de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

**Recibido:** abril 2022

**Aceptado:** junio 2022

#### Correspondencia

Ilse Fernández Reyna  
drafdz07@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Fernández-Reyna I, Martínez-Ortega J, Locken-Castilla A, Arcila-Castellanos J, Figueroa-Ramos G. Xantomas eruptivos como primera manifestación de hipertrigliceridemia severa y diabetes mellitus descontrolada. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (4): 543-548.

on the extensor surfaces of the extremities and abdomen. Subsequent laboratory testing and biopsy revealed that the patient had eruptive xanthomas and a triglyceride level above 5000 mg/dL, cholesterol above 900 mg/dL, in the absence of acute pancreatitis. With an adequate clinical-pathological correlation, the diagnosis of eruptive xanthomas was concluded.

**CONCLUSIONS:** Xanthomas may not be easily identifiable by medical personnel, thus, getting to know them and their relationship with severe dyslipidemia will allow to establish a timely diagnosis and treatment to avoid complications of cardiovascular disease.

**KEYWORDS:** Hypertriglyceridemia; Eruptive xanthomas; Metabolic disorder.

## ANTECEDENTES

Los xantomas son manifestaciones cutáneas típicas que se originan por acúmulos de lípidos en la piel, predominantemente en zonas tendinosas. Aparecen en algunos casos de pacientes con alteración lipídica importante y aunque se consideran lesiones de carácter benigno, son un signo de riesgo cardiovascular.<sup>1</sup>

En términos fisiopatológicos, resultan de las lipoproteínas que pasan a través de las paredes vasculares al subendotelio, donde son fagocitadas por los macrófagos. Según el trastorno metabólico subyacente, esta dermatosis puede consistir en acúmulos de triglicéridos o ésteres de colesterol.<sup>2</sup>

Se describieron por primera vez a principios del siglo XX, posteriormente se encontró su asociación con el metabolismo lipídico.<sup>3</sup>

Desde el punto de vista clínico, se manifiestan como lesiones de aspecto papular o nodular y placas de coloración amarillenta. Se distinguen cuatro subtipos: eruptivos, tendinosos, tuberosos y planos. Los xantomas eruptivos característicamente se manifiestan como la aparición de

numerosas lesiones papulares eritemato-amarillentas, de 1-4 mm de diámetro agrupadas. Éstas se localizan principalmente en los glúteos, la porción posterior de los muslos, los codos y la región lumbar.<sup>3</sup>

En estadios tempranos, las lesiones pueden manifestarse con un halo inflamatorio perilesional debido al contenido de triglicéridos de las mismas, que puede generar de forma secundaria prurito localizado. En ocasiones muestran el fenómeno isomórfico de Koebner, que consiste en la aparición de la dermatosis en zonas que han sufrido un traumatismo previo.<sup>4</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 38 años, con diabetes y obesidad como antecedentes de importancia. Acudió a consulta del Centro Dermatológico de Yucatán por padecer lesiones cutáneas diseminadas de un mes y medio de evolución, acompañadas de cefalea ocasional, poliuria y polidipsia. A la exploración física se observó una dermatosis diseminada al tronco y las extremidades, que de manera bilateral y con tendencia a la simetría afectaba el abdomen, las superficies extensoras de ambos brazos, los muslos y las

rodillas, constituida por numerosas lesiones de aspecto papular de 5 mm, amarillentas, algunas aisladas y otras agrupadas, sobre una base eritematosa (**Figuras 1, 2 y 3**). En los exámenes de laboratorio se documentó glucosa de 328 mg/dL (70-100 mg/dL), hemoglobina glucosilada de 13% (< 5.6%), triglicéridos de 5490 mg/dL (< 200 mg/dL), colesterol de 963 mg/dL (< 200 mg/dL), HDL 22 mg/dL (> 40 mg/dL), VLDL 1098 mg/dL (< 30 mg/dL), LDL 62 mg/dL (< 100 mg/dL). En el estudio histopatológico se observaron macrófagos espumosos en la dermis (**Figura 4**). Se estableció el diagnóstico de xantomas eruptivos asociado con hipertrigliceridemia severa y se inició tratamiento del trastorno dislipidémico con fibratos y estatinas.



**Figura 1.** Xantomas en la región inferior del abdomen.



**Figura 2.** Xantomas en los antebrazos.

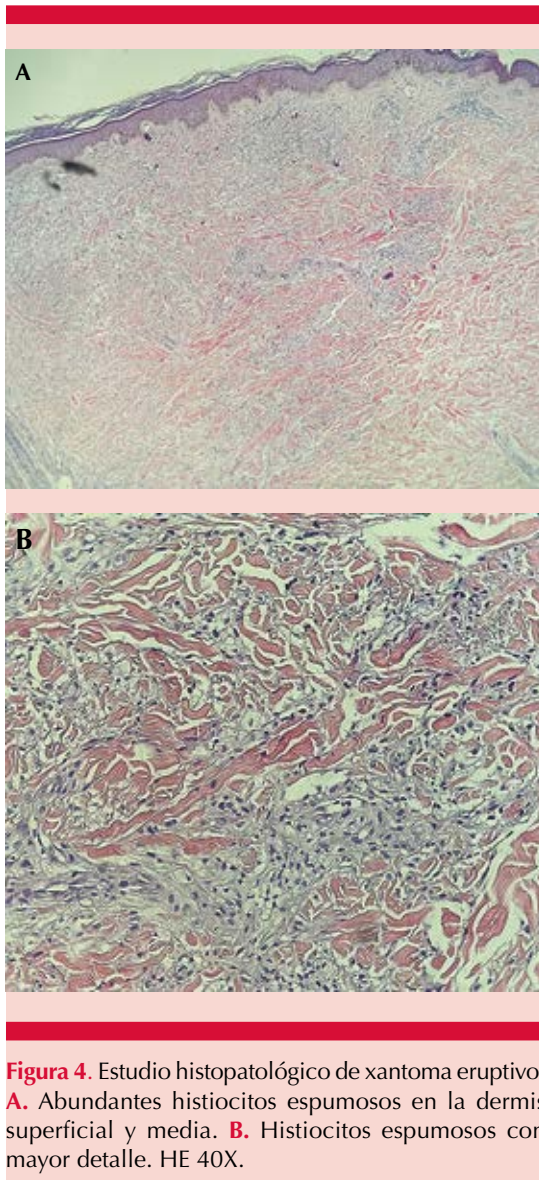


**Figura 3.** Xantomas en los muslos.

## DISCUSIÓN

Los xantomas son manifestaciones cutáneas típicas de la dislipidemia que aparecen como depósitos de lípidos localizados predominantemente en zonas tendinosas. La forma eruptiva ocurre junto con una marcada hipertrigliceridemia y es indicador importante de trastornos metabólicos, como dislipidemia y diabetes mellitus. Pueden aparecer en determinados trastornos primarios (genéticos) o secundarios del metabolismo lipídico. Éstos se han catalogado como lesiones benignas; sin embargo, representan un signo visible de enfermedades sistémicas.<sup>5</sup> En este caso la aparición de los xantomas eruptivos se asoció con dislipidemia severa y diabetes mellitus descontrolada, además de la obesidad y el alto contenido calórico en la dieta.<sup>5</sup>

Los xantomas pueden manifestarse a cualquier edad, aunque por lo general suelen aparecer después de los 20 años en los pacientes con



condiciones sistémicas predisponentes, como la hipercolesterolemia familiar.<sup>1</sup>

En términos clínicos los xantomas se clasifican como lesiones eruptivas, tuberoeruptivas, tuberosas, tendinosas o planas. Los xantomas eruptivos son lesiones inflamatorias de evolución aguda que se manifiestan como pápulas y luego pueden desaparecer durante varias semanas.<sup>1</sup>

Otros tipos como los tuberoeruptivos y tuberosos a menudo se asocian con ciertos tipos específicos de hiperlipoproteinemias y se manifiestan como lesiones papulares eritematosas, con inflamación importante que confluyen y se ubican en áreas como los codos o las palmas; pueden ser patognomónicas de tipos específicos de hiperlipoproteinemia.<sup>6</sup> Nuestro caso se caracterizó por padecer lesiones papulares generalizadas en el tronco y las extremidades.

En pacientes con hiperlipidemia, las lipoproteínas circulantes se introducen entre las células endoteliales vasculares para finalmente depositarse en la dermis, el tejido subcutáneo y los tendones. La fagocitosis de los macrófagos tisulares participa en la eliminación de los componentes lipídicos de estos depósitos, dando origen a las características células espumosas en el estudio histopatológico de las lesiones.<sup>7</sup> Sin embargo, no todos los pacientes con dislipidemia padecen xantomas.

Los procesos fisiopatológicos se basan en los mecanismos de descomposición de las lipoproteínas. Una vez absorbida en la circulación, la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) en el tejido adiposo y muscular requiere que la lipoproteína lipasa se escinda para extraer los triglicéridos formando la lipoproteína de densidad intermedia (IDL) que se compone de la apoproteína B-100 y la apoproteína E. La IDL puede reabsorberse en el hígado a través del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) o convertirse en apoproteína B-100. Sin embargo, ciertas mutaciones genéticas pueden dar lugar a alteraciones en las lipoproteínas, resultando en apolipoproteínas defectuosas que producen hipolipoproteinemia o hipercolesterolemia.<sup>8</sup>

Un examen clínico adecuado es suficiente para establecer el diagnóstico de xantoma; sin embargo, como parte del abordaje, deben solicitarse concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL séricos, en ayuno,



así como análisis de glucosa sérica en ayuno y hemoglobina A1c según corresponda. Si bien la clínica sugiere el diagnóstico, el estudio histopatológico lo confirma con las células espumosas.<sup>9</sup>

El tratamiento médico tiene como objetivo normalizar el perfil lipídico del paciente. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se han prescrito como parte del tratamiento de las dislipidemias, controlando la hiperlipidemia además de disminuir el tamaño de las lesiones xantomatosas.<sup>9</sup>

Como parte del manejo específico de las dislipidemias está la administración de ácidos grasos omega 3, estatinas, fibratos y recientemente anticuerpos monoclonales elaborados para bloquear la unión de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) al receptor de LDL: evolocumab, alirocumab y bococizumab.<sup>10</sup> Otro fármaco prometedor es la 2-clorodesoxiadenosina, que recientemente se describió en varios informes de casos de pacientes con xantoma diseminado.<sup>11</sup> Sin embargo, se han descrito informes de alivio espontáneo de xantomas pequeños después del trasplante hepático y tratamiento con plasmaféresis, por lo que estos hallazgos insisten en la importancia de controlar la enfermedad sistémica.

El pronóstico de este padecimiento está determinado por la gravedad de la enfermedad sistémica asociada, pudiendo tener tasas altas de morbilidad y mortalidad, como es el caso de la hipercolesterolemia familiar homocigota.

El tratamiento se basa en el manejo de la dislipidemia subyacente, como realizar cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico que en conjunto pueden mejorar la supervivencia. La mayor parte de las lesiones pequeñas pueden reducir su tamaño o curarse por completo con un tratamiento sistémico eficaz.<sup>12</sup>

En este caso en particular no pudo otorgarse un seguimiento adecuado, ya que la paciente no acudió a sus citas subsecuentes.

## CONCLUSIONES

Es importante reconocer esta enfermedad como un signo de un proceso metabólico grave y tener en cuenta que puede ser el primer y único signo de hipertrigliceridemia grave, ya que en muchas ocasiones es asintomática. El diagnóstico oportuno puede prevenir complicaciones a corto y largo plazo, como la pancreatitis y las enfermedades cardiovasculares.

## REFERENCIAS

1. Bell A, Shreenath AP. Xanthoma. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021.
2. Bito T, Kawakami C, Shimajiri S, Tokura Y. Generalized eruptive xanthoma with prominent deposition of naked chylomicrons: evidence for chylomicrons as the origin of urate-like crystals. *J Cutan Pathol* 2010. doi: 10.1111/j.1600-0560.2010.01558.x.
3. Dwivedi S, Jhamb R. Cutaneous markers of coronary artery disease. *World J Cardiol* 2010; 2: 262-9. DOI: 10.4330/wjc.v2.i9.262.
4. Holsinger JM, Campbell SM, Witman P. Multiple erythematous-yellow, dome-shaped papules. *Am Fam Physician* 2010; 82: 517.
5. Merola JF, Mengden SJ, Soldano A, Rosenman K. Eruptive xanthomas. *Dermatol Online J* 2008; 14: 10.
6. Mabuchi H. Half a century tales of familial hypercholesterolemia (FH) in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24 (3): 189-207. doi:10.5551/jat.RV16008.
7. Cruz PD, East C, Bergstresser PR. Dermal, subcutaneous, and tendon xanthomas: diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19 (1 Pt 1): 95-111. DOI:10.1016/s0190-9622(88)70157-7.
8. Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 (4): 236-44. doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01484.x.
9. Lind S, Olsson AG, Eriksson M, Rudling M, Eggertsen G, Angelin B. Autosomal recessive hypercholesterolaemia: normalization of plasma LDL cholesterol by ezetimibe in combination with statin treatment. *J Intern Med* 2004; 256 (5): 406. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01401.x.

10. Bea AM, Perez-Calahorra S, Marco-Benedi V, Lamiquiz-Moneo I, Jarauta E, Mateo-Gallego R, Civeira F. Effect of intensive LDL cholesterol lowering with PCSK9 monoclonal antibodies on tendon xanthoma regression in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2017; 263: 92-96. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.009.
11. Khezri F, Gibson LE, Tefferi A. Xanthoma disseminatum: effective therapy with 2-chlorodeoxyadenosine in a case series. *Arch Dermatol* 2011; 147 (4): 459-64. doi:10.1001/archdermatol.2010.378.
12. Gámez-Pérez L, Reig-Macías I, Gutiérrez-Paredes E, Monteagudo-Castro C, Jordá-Cuevas E. Xantomas eruptivos. Causas, diagnóstico y tratamiento. *Piel* 2011; 26 (10): 505-7. doi:10.1016/J.PIEL.2011.05.010.

