

# Xantoma eruptivo: relato de caso com exuberantes manifestações clínicas e laboratoriais

Sílvio Alencar Marques<sup>1</sup>

Valquiria Pessoa Chinem Pelafsky<sup>2</sup>

Mariangela Esther Alencar Marques<sup>3</sup>

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp)

Xantomas correspondem a lesões cutâneas que apresentam como substrato comum o acúmulo de lipídeos no interior de macrófagos de localização dérmica. Podem apresentar diversas morfologias e etiopatogenias distintas, ainda que semelhantes e se manifestar clinicamente como: xantomas eruptivos, xantomas tuberosos, xantomas tendinosos, xantomas vegetantes, xantomas planos e como xantelasma. O diagnóstico precoce e a correta interpretação desses subtipos podem ter importante impacto no diagnóstico, tratamento e prognóstico de pacientes portadores de alterações primárias ou secundárias do metabolismo das lipoproteínas.<sup>1</sup>

O xantoma eruptivo, especificamente, é consequente a níveis elevados de triglicérides no plasma, frequentemente acima de 3.000 mg/dl, e associados à hiperlipoproteinemia do tipo I, da classificação de Frederickson, à hiperlipoproteinemia do tipo IV ou à hiperlipoproteinemia do tipo V. É frequentemente exacerbado pela coexistência de diabetes mellitus (DM) insulino-dependente, consumo calórico elevado, obesidade, consumo abusivo de álcool ou reposição hormonal com estrógeno, que são fatores que exacerbam defeitos do metabolismo dos triglicérides. O xantoma eruptivo pode também ser consequente à alteração no metabolismo de triglicérides induzidos por terapêutica com derivados do ácido retinoide, inibidores de protease e olanzapina.<sup>1-4</sup>

O xantoma eruptivo se manifesta como pápulas e nódulos, isolados ou confluentes, de coloração amarelo-alaranjada, localizados principalmente nas áreas de extensão dos membros e região glútea, podendo comprometer a face e a mucosa oral. As lesões podem ser pruriginosas e dolorosas e o fenômeno de Koebner (reprodução de lesões em áreas de traumas mecânicos ou físicos) pode ser observado.<sup>5</sup> Enfatiza-se a importância clínica do xantoma eruptivo por ser revelador de altos índices plasmáticos de triglicérides e sinalizar para o risco de pancreatite aguda. Os autores relatam caso clínico exuberante de xantoma eruptivo em paciente com diagnóstico prévio de dislipidemia mal controlada.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, de 49 anos de idade, tem queixa de lesões cutâneas generalizadas há sete anos e que evoluem em surtos. Referia ser portadora de diabetes mellitus e dislipidemia diagnosticados há oito anos e em acompanhamento irregular e sob terapêutica isolada com clorpropamida, 250 mg/dia. Como antecedentes familiares, referia ter o pai falecido por infarto do miocárdio com 61 anos de idade e a mãe ser portadora de diabetes mellitus tipo 2.

Ao exame clínico-dermatológico, apresentava múltiplas lesões papulosas, pápulo-nodulares, isoladas ou confluindo em placa, às vezes assumindo aspecto rendilhado, ou em grandes placas, de coloração eritemato-amarelada e localizadas na face, tronco, região extensora dos membros superiores e inferiores, região glútea e inguino-crural (**Figuras 1 a 4**). Não apresentava nada digno de nota nos demais órgãos e sistemas.

Os exames laboratoriais de entrada mostraram: triglicérides = 4500 mg/dl (valor de referência, VR = muito aumentado > 499 mg/dl), glicemia de jejum = 240 mg/dl (VR = DM > 126 mg/dl), colesterol total = 425 mg/dl (VR = aumentado > 239 mg/dl) e HDL (lipoproteína de alta densidade) = 15 mg/dl (VR = desejável > 35 mg/dl). O hemograma, função renal, enzimas hepáticas e bilirrubinas foram normais, assim como o exame radiográfico do tórax e a tomografia computadorizada do abdômen. O estudo anatomopatológico de biópsia de lesão cutânea mostrou epiderme retificada e presença extensa na derme superficial e média de células xantomatosas e células epitelioides, em muitos momentos circundando acúmulo de lípidos de localização extracelular (**Figuras 5 e 6**). Confirmando, portanto, o diagnóstico clínico de xantoma tuberoso associado a hiperlipoproteinemia, provável do tipo I, agravada pela associação do diabetes mellitus, sendo a paciente encaminhada ao serviço de endocrinologia da Facul-

<sup>1</sup> Professor livre-docente do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp).

<sup>2</sup> Médica dermatologista e pós-graduanda do Programa de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp).

<sup>3</sup> Professora livre-docente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp).



**Figura 1.** Lesões eritemato-amariladas, pápulo-nodulares, isoladas ou confluentes, de disposição linear, localizadas no braço e cotovelo em mulher de 49 anos com xantoma eruptivo.



**Figura 3.** Detalhe das lesões coexistindo com máculas residuais de surtos anteriores, localizados na região glútea.



**Figura 2.** Lesões de mesmo padrão visto na Figura 1 de localização simétrica nos membros inferiores.



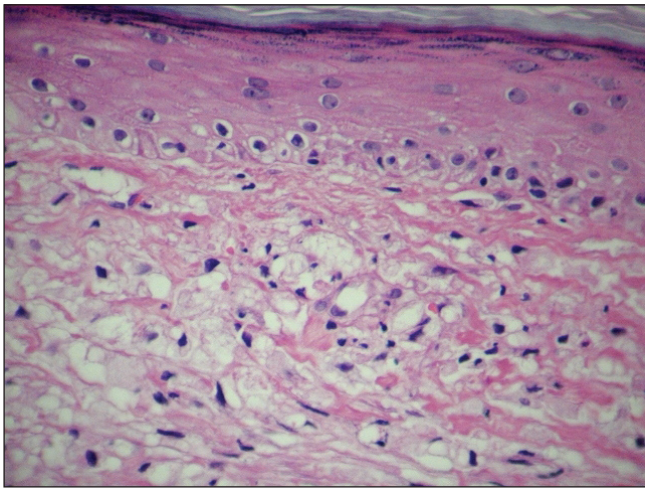
**Figura 4.** Lesões semelhantes ao xantelasma de localização palmar em paciente com xantoma eruptivo.

dade de Medicina de Botucatu para adequado tratamento e acompanhamento.

## DISCUSSÃO

Embora não seja entidade clínica comum, há que se salientar a importância do xantoma eruptivo para os clínicos e mesmo cirurgiões. Como a expressão clínica do xantoma eruptivo

ocorre quando há níveis elevados de triglicérides circulantes, em geral acima dos 3.000 mg/dl, e com possibilidade de picos de até 20.000 mg/dl, a sua suspeita e confirmação implicam, aos clínicos, em estudos e investigações metabólicas apuradas e permitem, aos cirurgiões, a suspeição de pancreatite aguda quando presentes em pacientes com quadro de abdômen agudo de etiologia a esclarecer.

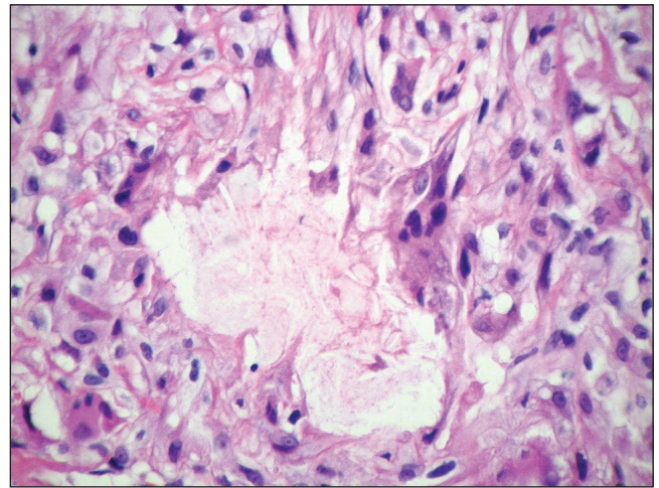


**Figura 5.** Aspecto microscópico mostrando epiderme retificada e números macrófagos xantomizados na derme (hematoxilina-eosina, HE -400 X) em caso de xantoma eruptivo.

As razões possíveis para a ocorrência da hipertrigliceridemia são múltiplas, complexas, pertencem ao campo de domínio da endocrinologia e sua discussão mais aprofundada foge do escopo do presente artigo. Mas vale recordar que, quando o xantoma eruptivo está associado a hiperlipoproteinemia do tipo I da classificação de Frederickson, a hipertrigliceridemia decorre de quilomicronemia familiar, por deficiência da lipoproteína lipase, ou de deficiência da apolipoproteína C2. Quando, mais raramente, associada ao tipo IV, decorre de hipertrigliceridemia familiar endógena, relacionada à hiperprodução hepática de VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade), e quando associada ao tipo V, decorre da quilomicronemia familiar combinada com hipertrigliceridemia endógena, esta por elevada produção hepática de VLDL. Uma dessas alterações de base pode ser agravada ou exteriorizada pela associação, por exemplo, com consumo abusivo de álcool, de calorias e coexistência de diabetes mellitus tipo 2 com dependência de insulina. Menos frequentes, mas talvez com incidência subestimada, listam-se os xantomatos eruptivos associados às hipertrigliceridemias induzidas por fármacos, como os derivados do ácido retinoico (isotretinoína, acitretina e bexaroteno), inibidores de protease e olanzapina, entre outros menos frequentes.<sup>6</sup>

A hipertrigliceridemia associada à terapêutica com isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) ou acitretina resulta de patogênese não totalmente esclarecida, mas provavelmente relacionada ao aumento da secreção endógena de VLDL e da indução de quadro de resistência à insulina-símile — alterações essas dose e indivíduo-dependentes e reversíveis com a interrupção do fármaco indutor, mas indicativas de possível desenvolvimento futuro de síndrome metabólica.<sup>7,8</sup>

A hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia associadas aos inibidores da protease, utilizados na terapêutica combinada de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou portadores de aids, igualmente decorre de patogênese complexa e não completamente elucidada, mas resultam em



**Figura 6.** Detalhe da derme contendo lipídeos extracelulares e cristais de colesterol (hematoxilina-eosina, HE-400 X) em caso de xantoma eruptivo.

produção endógena excessiva de VLDL, redução do *clearance* de lipídios da circulação e indução de insulino-resistência. Interessante salientar que a dislipidemia associada à terapêutica antirretroviral pode ocorrer na ausência da síndrome de redistribuição de gordura (lipodistrofia), embora seja mais acentuada quando a lipodistrofia está presente.<sup>9,10</sup> Dos inibidores de protease, o ritonavir é o que apresenta associação mais frequente com hipertrigliceridemia, apresentando risco relativo de 7,2 quando comparado com controles não submetidos à exposição ao ritonavir.<sup>11</sup> Casos de xantoma eruptivo associados à terapêutica com inibidores de protease são pouco relatados na literatura, mas podem ocorrer inclusive entre crianças.<sup>12</sup>

O olanzapina é antipsicótico de segunda geração que atua, em parte, pela inibição da recaptação da serotonina e, embora a patogênese da hipertrigliceridemia associada não seja conhecida, os mecanismos podem estar ligados ao ganho de peso induzido pela olanzapina, o sedentarismo dos pacientes portadores de quadro psicótico e à redução na produção da insulina com consequente interferência no metabolismo da glicose e de lipoproteínas.<sup>13</sup> Os casos de xantoma eruptivo descritos associados à ingestão da olanzapina são clinicamente exuberantes e ocorreram com níveis de triglicérides entre 3.200 a 7.200 mg/dl.<sup>3</sup> E não há obrigatoriedade de retirada do fármaco para que se obtenha melhoria clínico-laboratorial.<sup>3,13</sup>

O mecanismo pelo qual se forma a lesão dermatológica do xantoma está provavelmente associado ao extravasamento de lipoproteínas circulantes para o tecido a partir de capilares. Na derme, particularmente no tecido perivascular, os lipídeos são fagocitados por histiócitos, constituindo-se em células macrofágicas abarrotadas de lipídeos no citoplasma, que podem ser denominadas de células xantomatosas ou espumosas (*foam cells*),<sup>1</sup> ou permanecem acumulados nos interstícios, formando verdadeiros lagos de lipídeos (Figuras 5 e 6).

O diagnóstico do xantoma eruptivo é essencialmente clínico, apoiando-se no padrão característico de múltiplas pápulas

amareladas ou alaranjadas, isoladas ou agrupadas, formando lesões pápulo-nodulares ou em placas, esboçando lesões de aspecto rendilhado ou linear, em áreas de extensão predominantemente (Figuras 1 a 4). A comprovação se dá pelas evidências histológicas e pela presença da hipertrigliceridemia, em geral acima de 3.000 mg/dl.<sup>1-4</sup>

O tratamento é voltado para o quadro clínico-endocrinológico subjacente, e não necessariamente passa pela exclusão de fármaco desencadeante eventualmente presente. O desaparecimento dos xantomas se dá com certa lentidão e depende da redução ao normal ou próximo do normal dos níveis de triglicérides, não sendo incomum a recidiva clínica dermatológica se houver deterioração metabólica e retorno aos níveis elevados de triglicérides.<sup>1</sup>

## INFORMAÇÕES

### Endereço para correspondência:

Silvio Alencar Marques  
Departamento de Dermatologia e Radioterapia  
Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp)  
Campus Botucatu  
Distrito de Rubião Júnior, s/nº  
Botucatu (SP) – CEP 18618-000  
Tel. (14) 3811-6015/(14) 3811-6087  
E-mail: smarques@fmb.unesp.br

Fontes de fomento: nenhuma declarada

Conflito de interesse: nenhum declarado

## REFERÊNCIAS

1. Massengale WT, Nesbitt Jr LT. Xantomas. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatology*. 2ª ed. New York: Mosby-Elsevier; 2008. p. 1411-9.

- Dicken CH, Connolly SM. Eruptive xanthomas associated with isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Arch Dermatol*. 1980;116(8):951-2.
- Chang HY, Ridky TW, Kimball AB, Hughes E, Oro AE. Eruptive xanthomas associated with olanzapine use. *Arch Dermatol*. 2003;139(8):1045-8.
- Geyer A, MacGregor JL, Fox LP, Rabinowitz A, Engler D. Eruptive xanthomas associated with protease inhibitor therapy. *Arch Dermatol*. 2004;140(5):617-8.
- Scavo S, Magro G, Gurrera A, Gozzo E, Ignaccolo L, Neri S. Isomorphic response in eruptive xanthomas. *Dermatology*. 2004;209(1):66-8.
- White LE. Xanthomatoses and lipoprotein disorders. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editores. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7ª ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 1272-80.
- Koistinen HA, Remitz A, Gylling H, Miettinen TA, Koivisto VA, Ebeling P. Dyslipidemia and a reversible decrease in insulin sensitivity induced by therapy with 13-cis-retinoic acid. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(5):391-5.
- Rodondi N, Darioli R, Ramelet AA, et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis-retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. *Ann Intern Med*. 2002;136(8):582-9.
- Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(1):10-4.
- Calza L, Manfredi R, Pocaterra D, Chiodo F. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy. *J Infect*. 2008;57(1):16-32.
- Périard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation*. 1999;100(7):700-5.
- Babl FE, Regan AM, Pelton SI. Xanthomas and hyperlipidemia in a human immunodeficiency virus-infected child receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(3):259-60.
- Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res*. 2004;70(1):1-17.

Data de entrada: 13/1/2009

Data da última modificação: 4/3/2009

Data de aceitação: 16/3/2009

## RESUMO DIDÁTICO

- Xantomas são lesões cutâneas reveladoras de alterações no metabolismo de lipoproteínas.
- Xantoma eruptivo correlaciona-se com triglicérides aumentados no plasma em valores acima ou próximos de 3.000 mg/dl.
- Xantomas eruptivos caracterizam-se por lesões papulosas ou pápulo-nodulares localizadas nas áreas de extensão. Surgem de maneira abrupta e evoluem em surtos.
- Das causas possíveis para o aparecimento do xantoma eruptivo: alterações primárias do metabolismo das lipoproteínas tipo I, IV e V da classificação de Frederickson agravadas por coexistência de consumo abusivo de álcool, consumo calórico elevado, obesidade e diabetes mellitus insulino-dependente.
- Causas adicionais: uso de fármacos, como os derivados do ácido retinoide, inibidores de protease e da olanzapina.
- O tratamento do xantoma eruptivo visa a identificação e o tratamento da enfermidade de base, campo de domínio da endocrinologia.
- A resolução do xantoma eruptivo é lenta e passível de recaída clínica, com a elevação dos valores de triglicérides circulantes.