

XANTOAME PLANE GENERALIZATE ASOCIATE CU GAMAPATIE MONOCLONALĂ IgG – DISCUȚII ÎN LEGĂTURĂ CU UN CAZ

TATIANA ȚĂRANU*, LAURA GHEUCĂ-SOLOVĂSTRU**, MIHAELA PAULA TOADER*, MIRELA GRIGOROVICI***

Iași

Rezumat

Introducere: Xantoamele cutanate sunt macule, papule, plăci, noduli sau infiltrații tendinoase de culoare galbenă, brună, roz sau orange caracterizate din punct de vedere histologic de acumulare de macrofage conținând picături de lipide.

Caz clinic. O pacientă în vârstă de 49 de ani se prezintă pentru plăci net delimitate, discret infiltrate, galben-orange, asimptomatice dispuse simetric periocular, laterocervical, laterotoracic și în pliurile submamare, cu debut în urmă cu 5 ani perocular și extensie progresivă. Din antecedentele personale patologice reținem: fibrom uterin operat, poliartroză, osteopenie, pusee urticariene repetate, gastrită cu *H. pylori*. Pacienta neagă fumatul și consumul de alcool și nu se află sub tratament la domiciliu. Examenul fizic general relevă obezitate (IMC = 34,5 kg/mp), adenopatie latero-cervicală bilaterală și hipertrofie amigdaliană gr. II, poliartralgii (articulații mari: umeri, genunchi), parestezii la nivelul membrelor superioare, hipertensiune arterială (180/100 mm Hg). Explorările paraclinice au relevat un VSH accelerat (54 mm la 1 oră), hiperproteinemie (PT 93 mg/dl), hiperglobulinemie (γ globuline – 27% (11-26)) cu modificarea raportului albumine/globuline (A/G – 0,82), nivelul seric al IgG crescut (IgG 3069 mg/dl (540-1822)). Profilul lipidic, funcția hepatică, funcția renală au fost în limite fiziologice. Explorările imagistice (radiografie toracică, ecografie abdominală) nu au arătat modificări semnificative. Examenul histopatologic a relevat prezența celulelor xantomatoase dispuse izolat sau în plaje la nivelul dermului și perivascular. Pe baza examenului clinic și a explorărilor paraclinice s-a conchis asupra diagnosticului de: xantoame plane generalizate, Obs. gamopatie monoclonală IgG pentru care pacienta a fost orientată către Clinica Hematologică.

Concluzii. Xantoamele cutanate, în funcție de aspectul clinic și localizare, pot semnala prezența unei dezordini metabolice subiacente sau a unei maladii limfoproliferative. Xantoamele plane normolipemice sunt adesea asociate cu mielomul multiplu, leziunile cutanate putând preceda cu mai mulți ani instalarea acestuia.

Cuvinte cheie: xantoame plane generalizate, gamopatie monoclonală.

Summary

Background. Cutaneous xanthomas are yellow, brown, pink or orange macules, papules, plaques or tendinous infiltrations of macrophages containing lipid droplets.

Case presentation. A female patient, 49 years of age, presented for yellow-orange, circumscribed, discretely infiltrated, asymptomatic plaques symmetrically distributed periocular, latero-cervical, latero-thoracic and in the submammary folds. The lesions began 5 years ago in the periocular regions and progressively extended in the latero-cervical, latero-thoracic and submammary regions. Patient's history is only significant for uterine fibroma (surgically removed 8 years ago), poliartrosis, osteopenia, chronic urticaria and *H. pylori* gastritis. The patient denies smoking, alcohol intake or any medical therapy in the past 5 years. On physical examination the patient is obese (BMI 34,5 kg/mp), presents poliadenomegaly, arterial hypertension (180/100 mm Hg), poliartralgias and acral paresthesia. Paraclinical investigations showed a high ESR (54 mm at 1 hour), hyperproteinemia (93 mg/dl), hyperglobulinemia (g - 27%), A/G=0,82 and elevated serum IgG (2069 mg/dl). Lipidic profile was within normal limits. Renal function, hepatic function and serum glucose were also normal. Imagistic investigations did not show significant changes for the disease. Histopathological exam showed macrophages xantomatous cells coalescents or sparsed throughout the dermis. Based on the clinical aspects and histopathological exam the diagnosis of disseminated plane xanthomas was established. Paraclinical investigations suggested a monoclonal IgG gammopathy that required hematological evaluation.

Conclusions. Cutaneous xanthomas, depending on the clinical aspect and location, may signal the presence of an underlying metabolic disorder, or a lymphoproliferative disease. Normolipemic plane xanthomas are often associated with multiple myeloma. Cutaneous lesions may precede with several years the onset of a multiple myeloma.

Key words: generalized plane xanthomas, monoclonal gammopathy.

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 29-34

* U.M.F. „Grigore T. Popa” Iași, Facultatea de Medicină Dentară, Disciplina Dermatologie orală.

** U.M.F. „Grigore T. Popa” Iași, Facultatea de Medicină Dentară, Disciplina Dermatologie.

*** Spitalul Clinic Universitar, C.F. Iași, laboratorul de Anatomie Patologică.



Fig. 1. Xantelasme palpebrale



Fig. 2. Aspectul plăcilor xantomatoase dispuse laterocervical



Fig. 3. Plăci galben-orange extinse laterotoracic

Introducere

Xantoamele cutanate sunt macule, papule, plăci, noduli sau infiltrații tendinoase de culoare galben-brună, roz sau portocalie [1]. Din punct de vedere histologic se caracterizează prin acumulare de celule xantomatoase – macrofage ce conțin picături de lipide.

Caz clinic

Pacienta G.M., în vârstă de 49 ani, din mediul urban se prezintă pentru leziuni moderat infiltrate, galben-portocalii, simetrice, constituind plăci și placarde net delimitate perioculare,

latero-cervicale, submamare, latero-toracice asimptomatice

Debutul leziunilor a fost în urmă cu aproximativ 5 ani cu plăci net delimitate gălbui perioculare, asimptomatice, cu evoluție lent progresivă și extensie treptată în regiunile latero-cervicale, latero-toracice și submamare bilateral în afara oricărui tratament la domiciliu. Din antecedentele personale patologice reținem: 2000 – fibrom uterin operat, 2001 – poliartrroză, osteopenie, pusee urticariene repetate, 2004 – gastrită cu *H. pylori*. Pacienta neagă fumatul și consumul de alcool și nu se află sub tratament la domiciliu.

Examenul fizic general relevă obezitate (IMC = 34,5 kg/mp), adenopatie latero-cervicală bilaterală (ganglioni mici, mobili, nedureroși) și hipertrofie amigdaliană gr. II, poliartralgie (articulații mari: umeri, genunchi), parestezii la nivelul membrelor superioare. Aparat cardiovascular – suflu sistolic gr. II/VI în focarul aortei și mitralei, TA mb. sup. dr. 180/100 mm Hg, TA mb. sup. stg. 100/70 mm Hg, artere periferice pulsatile

La examenul local s-au constatat: plăci net delimitate, discret reliefate, galben-orange, asimptomatice periocular bilateral; plăci și placarde galben-portocalii, nete, moderat infiltrate, cu accentuarea texturii cutanate, asimptomatice latero-cervical, latero-toracic și submamar bilateral. (Fig. 1, 2, 3, 4)

Explorările paraclinice au relevat un VSH accelerat (54 mm la 1 oră), hiperproteinemie (PT 93 mg/dl), hiperglobulinemie (γ globuline – 27% (11-26)) cu modificarea raportului albumine/



Fig. 4. Leziuni galben-orange care modifică textura cutanată în pliurile submamare

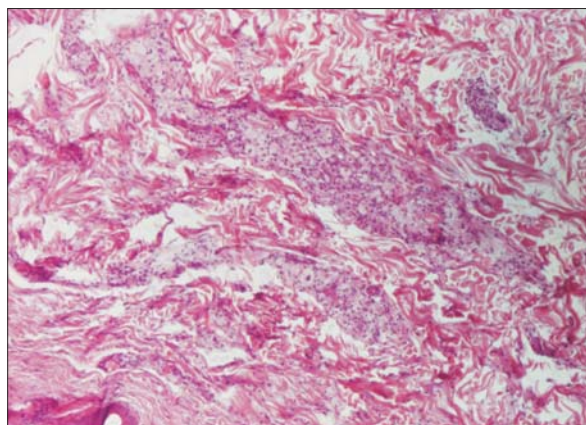


Fig. 5. Derm cu plaje de macrofage (HE X 40)

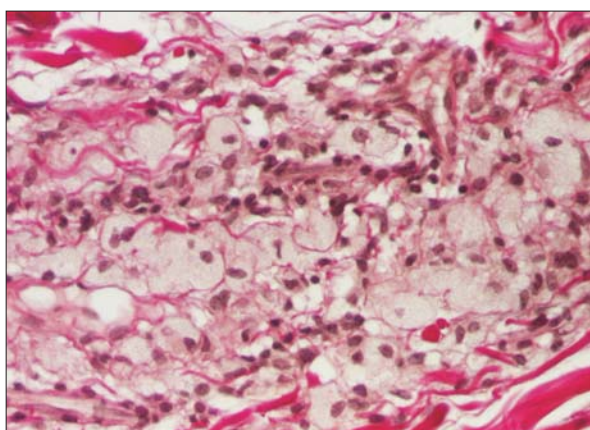


Fig. 6. Celule xantomatoase în plaje (VG X 200)

globuline (A/G - 0,82), nivelul serric al IgG crescut (IgG 3069 mg/dl (540-1822)). Profilul lipidic, funcția hepatică, funcția renală au fost în limite fiziologice. Explorările imagistice (radiografie toracică, ecografie abdominală) nu au arătat modificări semnificative.

Examenul histopatologic a relevat prezența celulelor xantomatoase dispuse izolat sau în plaje la nivelul dermului și perivascular (Fig. 5, 6, 7, 8).

Pe baza examenului clinic și a explorărilor paraclinice s-a conchis asupra diagnosticului de: xantoame plane generalizate, Obs. gamopatie monoclonală IgG pentru care pacienta a fost orientată către Clinica Hematologică.

Leziunile cutanate trebuie diferențiate de [1, 2]:

1. Siringoame (condiție AD, papule translucide sau gălbui de dimensiuni mici care pot conflua localizate palpebral inferior sau și pe alte arii ale feței și trunchiului)

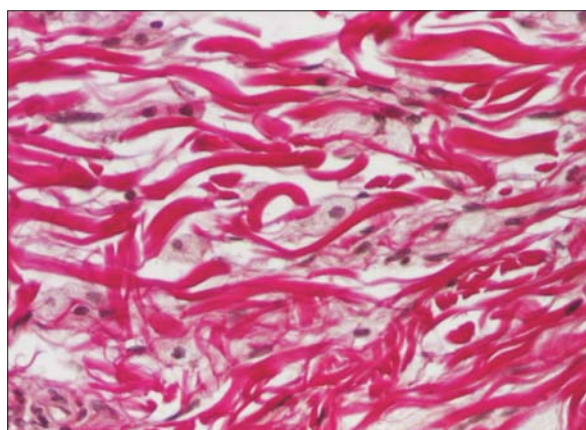


Fig. 7. Celule xantomatoase izolate (VG X 200)

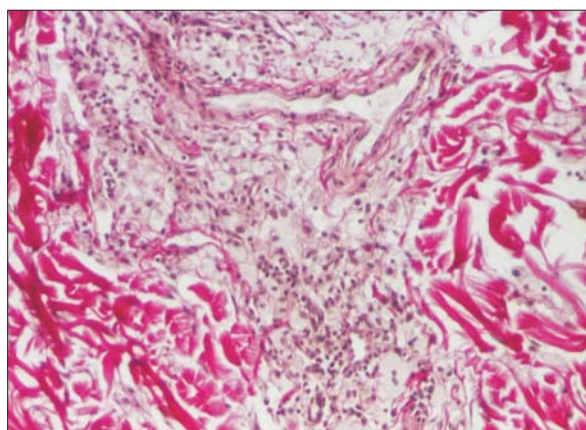


Fig. 8. Celule xantomatoase perivascular (VG X 100)

2. Hiperplazie a glandelor sebacee (papule galben-translucide cu ombilicare centrală și suprafața telangiectatică)

3. Nev conjunctiv (de la naștere, placă de culoarea pielii sau gălbuie, cu suprafața reliefată, neregulată)

4. Xantogranulomul necrobiotic (17-60 ani, periorbital, trunchi, extremități)

5. Xantogranuloame juvenile (0-2 ani, localizare asemănătoare, leziuni nodulare gălbui)

6. Proteinoza lipoidă (stadiul cu îngroșare difuză a pielii care capătă aspect infiltrat, ceros sau gălbui pe față, în axile, inghinal)

7. Amiloidoză sistemică (papule translucide, ceroase sau gălbui, numeroase, confluențe în plăci pe față, gât, scalp, regiunea ano-genitală+ macroglosie+sindrom de tunel carpian+ manifestări sistemice în funcție de organul afectat)

8. Sarcoidoză cutanată cu leziuni în plăci

9. Necrobioza lipoidică (plăci brun-roșietice cu suprafața lucioasă care evoluează spre leziuni gălbui, atrofice, mai ales pretibial, dar și pe față, scalp, trunchi și extremitățile superioare)

Tratamentul presupune identificarea și tratarea condiției morbide sistemice asociate. Tratamentul local poate avea beneficiu din punct de vedere estetic pentru leziunile periorbitale. Cu

precauțiile de rigoare, se poate recurge la aplicații topice de acid tricloracetic sau crioterapie. Evoluția xantoamelor plane tratate local este pasager favorabilă, recurențele constituind regula în afara tratamentului bolii asociate.

Discuții

Xantoamele – depunerile de material gras în piele și țesutul celular subcutanat – pot constitui primul semn al unor importante dezordini ale metabolismului lipidic – primitive sau secundare [1, 2]. Xantoamele cutanate pot fi simptome ale unei boli metabolice generale, ale unei histiocitoze generale sau ale unui proces local de stocaj gras prin fagocitare. [3]

Clasificarea xantomatozelor metabolice are la bază analiza lipidelor sanguine și electroforeza lipoproteinelor [2]. Astfel, ele pot fi: xantoame datorate hiperlipoproteinemiei (hiperlipidemie primitivă [1, 2], hiperlipidemie secundară asociată cu boli interne [1, 2, 4, 5, 6]: ciroză biliară, DZ, IRC, etilism, hipertiroidie, gamopatie monoclonală, asociată cu medicamente: β blocante, estrogeni) sau xantoame normolipemice (Tabel 1).

Tratamentul xantoamelor asociate cu hiperlipidemie necesită identificarea dezordinii

Tabel 1 (după Bologna et al., Freedberg et al). Clasificarea clinică a xantoamelor, anomaliile metabolice asociate și posibilele asocieri morbide sistemice

Tip	Trăsături clinice	Anomaliile metabolice asociate	Profil lipidic	Asocieri morbide sistemice
Xantelasma palpebrale	Plăci mici, gălbui pe pleoape	Normolipemie (50% din cazuri)	normal	-
		hipercolesterolemie familială (II a)	TG – N C ↑ LDL ↑	ATS periferică ATS coronariană
		hiperlipemia combinată familială (II b)	TG ↑ C ↑ LDL ↑ VLDL ↑	ATS periferică ATS coronariană
		disbetalipoproteinemia familială (III)	TG ↑ C ↑ IDL ↑ CM ↑	ATS periferică ATS coronariană
		hipertrigliceridemia familială (IV)	TG ↑ C ↑/N VLDL ↑	DZ tip 2, obezitate, etilism
Xantoame tuberoase	Papule ferme sau noduli gălbui mai ales pe genunchi și coate	hipercolesterolemie familială (II a)	TG – N C ↑ LDL ↑	ATS periferică ATS coronariană
		disbetalipoproteinemia familială (III)	TG ↑ C ↑ IDL ↑ CM ↑	ATS periferică ATS coronariană

Tip	Trăsături clinice	Anomalii metabolice asociate	Profil lipidic	Asocieri morbide sistemice
		hipertrigliceridemie combinată familială (V)	TG ↑ C ↑ VLDL ↑ LDL ↓ HDL ↓ CM ↑	DZ
		hiperlipidemie secundară		DZ Ciroză biliară primitivă Sindrom nefrotic Hipotiroidie Consum de medicamente (β blocante, estrogeni) (1, 2)
Xantoame eruptive sau tuberoeruptive	Debut brusc : papule gălbui, multiple, pe fețe, fețele de extensie ale membrilor, umeri	disbetalipoproteinemia familială (III)	TG ↑ C ↑ IDL ↑ CM ↑	ATS periferică ATS coronariană
		hipertrigliceridemie combinată familială (V)	TG ↑ C ↑ VLDL ↑ LDL ↓ HDL ↓ CM ↑	DZ
		Hiperlipoproteinemie tip I (deficit familial de lipoprotein-lipază, hiperchilomicronemie, hipertrigliceridemie)	TG ↑ C - normal CM ↑ HDL -/N	
		hiperlipidemie secundară		DZ Ciroză biliară primitivă Sindrom nefrotic Hipotiroidie Consum de medicamente (β blocante, estrogeni) (1, 2)
Xantoame plane	Arii gălbui maculoase pe orice arie cutanată și pe crestele palmare (xanthoma striatum palmare)	disbetalipoproteinemia familială (III)	TG ↑ C ↑ IDL ↑ CM ↑	ATS periferică ATS coronariană
		hiperlipidemie secundară		DZ Ciroză biliară primitivă Sindrom nefrotic Hipotiroidie Consum de medicamente (β blocante, estrogeni) (1, 2)
Xantoame plane generalizate	Leziuni maculoase galbene pe arii extinse	normolipemie	normal	idiopatic
	Regiunile latero-cervicale, partea superioară a trunchiului, ariile flexurale, regiunea periorbitară			Gamopatie monoclonală (mielom multiplu, limfom cu celule B, boala Castleman, leucemie cronică mielomonocitară) (4, 5, 6)
Xantoame veruciforme	Plăci verucoase sau plane solitare la nivelul cavității orale, ariei anogenitale și periorificial	normolipemie	normal	Limfedem Epidermiza buloasă Sindromul CHILD (1)

Tip	Trăsături clinice	Anomalii metabolice asociate	Profil lipidic	Asocieri morbide sistemice
Xantoame tendinoase	Depozite nodulare de lipide, dure, cu tegumentul de acoperire normal, care se localizează predominant la nivelul tendonului lui Achile sau pe tendoanele extensorii ale mâinilor, coatelor sau genunchilor	hipercolesterolemie familială (IIa)	TG – N C ↑ LDL ↑	ATS periferică ATS coronariană
		disbetalipoproteinemia familială (III)	TG ↑ C ↑ IDL ↑ CM ↑	ATS periferică ATS coronariană
		Hiperlipemie secundară		colestază

(TG-trigliceride, C-colesterol, CM – chilomicronemie, LDL – low density lipoprotein, HDL – high density lipoprotein, IDL – intermediate density lipoprotein)

subiacente a metabolismului lipidic și a eventualelor factori declanșatori. În aceste cazuri corectarea dislipidemiei duce la rezoluția xantoamelor la majoritatea pacienților [1, 2, 7]. Xantoamele, în special xantelasmaele, pot fi tratate prin metode chirurgicale sau distructive. Variantele terapeutice includ: excizie chirurgicală, laser-chirurgie (CO₂, Er-Yag, pulsed dye, Argon), agenți chimici: acid tricloracetic, crio-chirurgie [7]. Evoluția xantoamelor tratate prin metode chirurgicale este, în general, recurentă [1, 2, 7].

Concluzii

1. Xantoamele cutanate pot semnala prezența unei hiperlipoproteinemii sau a unei gamopatii monoclonale.

2. Xantoamele cutanate pot prezenta leziuni cu morfologii și localizări variabile, acestea fiind sugestive pentru tipul de hiperlipidemie asociată sau pentru o paraproteinemie.

3. Formele clinice majore asociate cu tulburări ale metabolismului lipidic sunt: eruptive, tuberoase, tendinoase și plane.

4. Xantoamele plane normolipemice se manifestă prin colorație portocaliu-galbenă difuză și ușoară reliefare a pielii cu accentuarea texturii cutanate în plăci sau placarde cu margini nete, mai frecvent localizate în partea superioară a trunchiului și gât și pot fi idiopatice sau asociate cu gamopatii monoclonale (boli limfoproliferative sau paraproteinemii, mai frecvent mielom multiplu).

5. Leziunile cutanate pot precede cu mai mulți ani debutul mielomului multiplu.

Bibliografie

- Perrin C, Lacour J, Michiels JF, Grisoni P, Ortonne JP. – Granulome facial. *Ann Dermatol Venereol*. 1992; 119: 509-16.
- Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P. – *Dermatology*, Mosby Elsevier, 2nd Edition, 2008.
- Freedberg I. M., Eisen A. Z., Wolff K., Austen K. F., Goldsmith L. A., Katz S. – *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*, McGraw-Hill Professional, 6th Edition, 2003.
- J. Marcoval, A. Moreno, X. Bordas, F. Gallardo, J. Peyrí – Diffuse plane xanthoma: Clinicopathologic study of 8 cases, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 39, Issue 3, Pages 439-442.
- Lipsker D, Boeckler P. - Cutaneous manifestations of paraproteinemia and their mechanisms, 2007 Jul-Aug; 36 (7-8): 1135-40.
- E.S. MIRALLES – Cutaneous xanthomatous tumours as an expression of chronic myelomonocytic leukaemia, *Clinical and Experimental Dermatology*, Volume 21 Issue 2 2006, Pages 145-147.
- Timsit J, Lessana-Leibowitch M, Belkaid P, Najman A, Gorin NC, Duhamel G. - Diffuse normolipemic xanthomatosis and IgG monoclonal dysglobulinemia, 1982;133(6):421-4.
- Lebwohl M. G., Heymann W. R., Berth-Jones J., Coulson I. – *Treatment of skin diseases – Comprehensive therapeutic strategies*, Mosby Elsevier, 2nd Edition, 2007.

Adresă de corespondență:

Tatiana Țăranu
Sp. Cl. Univ. C. F. Iași,
str. G. Ibrăileanu nr. 1
E-mail: tatianat2005@yahoo.com

Intrat în redacție: 20.11.2009