



Localizador: 14022

# Xantomas asociados al uso de terapia biológica. Reporte de caso

Xanthomas associated with the use of biological therapy. Case report

Óscar Mora,\* Arturo Argote,\* Diana Barrera,\* Luis Miguel Muñoz,\* Alejandra Malpica,\* Carlos Alberto Castro Moreno\*

**Palabras clave:**

Xantomatosis,  
dislipidemias,  
colesterol,  
manifestaciones  
dermatológicas.

**Key words:**  
Xanthomatosis,  
dyslipidemias,  
cholesterol,  
skin manifestations.

**RESUMEN**

Los xantomas son pápulas eritematosas amarillas, poco frecuentes y benignas. Su relación con el uso de terapia biológica no es clara; sin embargo, es importante conocer las manifestaciones dermatológicas y su presentación. Se presenta el caso de una paciente de 50 años que asistió al Servicio de Reumatología, con diagnóstico de artritis reumatoidea en tratamiento con inmunomoduladores y que presentó lesiones en piel, asociadas con leve prurito, valorada por dermatología, quienes diagnostican xantomas eruptivos secundarios a hiperlipidemia mixta; el tratamiento está asociado al uso de terapia biológica.

**ABSTRACT**

Xanthomas are yellow erythematous papules, uncommon and benign. The association with the use of biological therapy is not clear; however, is important to know the dermatological manifestations. We present the case of a 50 year old patient with rheumatoid arthritis treated with immunomodulators, who presented skin lesions, associated with pruritus, valued for dermatology who diagnose eruptive xanthomas secondary to mixed hyperlipidemia in association with use of biologic therapy.

## INTRODUCCIÓN

Los xantomas son pápulas poco frecuentes, benignas y usualmente asintomáticas,<sup>1</sup> que se han asociado con la presencia de enfermedad hiperlipidémica, como la hipercolesterolemia familiar, con valores de colesterol sérico > 200 mL/dL, y la hipertrigliceridemia grave, con valores de triglicéridos > 20 mmol/L. El término xantoma se deriva del griego «xanthos», el cual quiere decir amarillo, usado para describir los depósitos de lípidos subcutáneos. La prueba de oro para el diagnóstico es la biopsia, en la cual se pueden evidenciar macrófagos cargados con esteres de colesterol; sin embargo, los pacientes deben tener un perfil lipídico completo, el cual brinda mayor sensibilidad y facilita la toma de decisiones terapéuticas. Los xantomas suelen resolverse tras varias semanas de manejo de la enfermedad hiperlipidémica.<sup>2,3</sup>

El registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas describió, en un paciente de entre 1,966 que recibieron tratamiento (0.06%), la presencia de xantomas como un

evento adverso al uso de terapia biológica.<sup>4</sup> Los medicamentos inmunomoduladores en enfermedades autoinmunes como AR actúan mediante diversos mecanismos, dentro de los cuales se encuentran aquéllos que apuntan a las células T patogénicas, los moduladores del factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) y los inhibidores de interleuquinas (IL).<sup>5</sup> Varios estudios han reportado el aumento de los niveles de lípidos, colesterol total, LDL, lipoproteínas de alta densidad y apolipoproteínas A1 y B relacionado con el uso de algunos inmunomoduladores.<sup>6</sup> Con la creciente terapia biológica en patologías autoinmunes, es necesario que los médicos vigilen a estos pacientes con el fin de conocer posibles eventos adversos relacionados con este tipo de medicamentos.

## CASO CLÍNICO

Se presenta una paciente femenina de 50 años que asiste al Servicio de Reumatología, con diagnóstico de AR, inicialmente tratada con metrotexate, un medicamento

\* Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – Hospital de San José.

Conflicto de intereses:  
Ninguno.

Recibido: 01/junio/2015.  
Aceptado: 04/enero/2016.

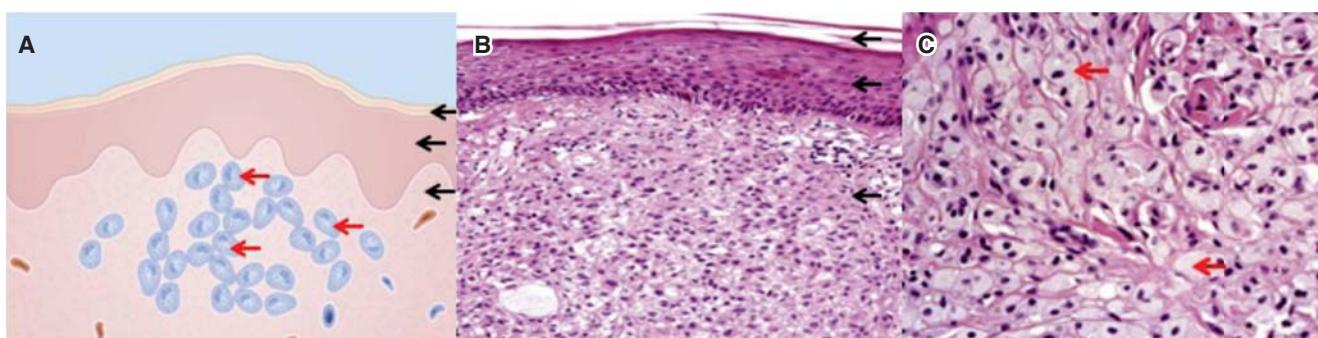


antirreumático modificador de enfermedad (DMARD), sin adecuada respuesta, lo cual motivó el cambio de medicamento a uso de terapia biológica con tocilizumab endovenoso a dosis de 500 mg cada mes. La paciente refirió que tres meses posteriores al inicio de la administración del medicamento presentó lesiones en piel localizadas en extremidades superiores como inferiores, asociadas a leve prurito. Debido a la persistencia de los síntomas dermatológicos se modificó el tratamiento a certulizumab subcutáneo con dosis de 400 mg cada mes. La paciente tuvo adecuada respuesta a la primera dosis; sin embargo, 20 días después volvió a consultar por presencia de lesiones de características y localización



**Figura 1.** Lesiones papulosas (flechas azules) de tono amarilloso en miembros inferiores con algunas máculas hiperpigmentadas residuales (flechas rojas).

similares a las descritas anteriormente. Por tal motivo se solicitó interconsulta al Servicio de Dermatología, quienes describieron las lesiones (**Figura 1**) caracterizadas por pápulas color piel en miembros superiores y otras de tono amarilloso en miembros inferiores, donde algunas de ellas confluyan conformando placas; adicionalmente se observaron algunas máculas hiperpigmentadas residuales que sugerían impresión diagnóstica de xantomas eruptivos. Se tomó biopsia de piel, reportando piel con epidermis atrófica; en la dermis de manera focal se observó agregado nodular de células ovoides de contorno mal definido y citoplasmas claros ligeramente espumosos (**Figura 2**).<sup>7-9</sup> Los hallazgos indicaron una infiltración dérmica por presencia de células espumosas en los histiocitos. La biopsia permitió confirmar el diagnóstico de xantomas eruptivos, posiblemente asociados con el uso de terapia biológica. Se solicitó perfil lipídico que reportó: colesterol total (CT) 305 mg/dL (valor normal: < 200 mg/dL), lipoproteína de alta densidad (HDL) 50 mg/dL (valor normal: > 60 mg/dL) y triglicéridos 503 mg/dL (valor normal: < 150 mg/dL), para un cálculo de lipoproteína de baja densidad de (LDL) 154 mg/dL (valor normal: < 100 mg/dL). Las transaminasas estuvieron dentro de los límites normales, realizando el diagnóstico de dislipidemia mixta, asociada al uso de terapia biológica, para lo cual se indicó manejo con genfibrozilo y atorvastatina a dosis de 20 mg/día.



REF. **Figura 2A.** B. Marks, James G, MD – *Lookingbill and Marks' Principles of Dermatology*, 72-88 © 2013 Copyright © 2013, Elsevier Inc. All rights reserved.  
 REF. **Figura 2B.** *Eruptive xanthoma: biopsy of an established lesion. The histiocytes have abundant vacuolated cytoplasm. Degenerative and metabolic diseases. Brinster, Nooshin, McKee's Pathology of the Skin, Chapter 13, 520-589. Copyright © 2012 © 2012, Elsevier Limited All rights reserved.* REF. **Figura 2C.** *Histology of a tuberous xanthoma. Foamy macrophages fill the dermis. Courtesy, Lorenzo Cerroni, MD Xanthomas, Massengale, W Trent, Dermatology, 92, 1547-1555.e1. Copyright © 2012, Elsevier Limited. All rights reserved.* Las figuras B y C son parte del archivo de láminas del Servicio de Patología del Hospital de San José.

**Figura 2.** Representación histológica de xantomas. La figura A es la representación gráfica de los xantomas; las figuras B y C son cortes histológicos de xantomas; las flechas negras señalan la epidermis, la dermis papilar y dermis reticular respectivamente; las flechas rojas indican células ovoides con citoplasmas claros que contienen lípidos en su interior (células espumosas).

## COMENTARIOS

La relación entre xantomas eruptivos y el uso de terapia biológica no se ha establecido aún con claridad, pero sí se ha reconocido en diversos ensayos clínicos el aumento del perfil lipídico asociado al uso de tocilizumab hasta en el 24%. Los xantomas eruptivos son pápulas eritematosas amarillas, aproximadamente de 1 a 5 mm de diámetro; se distribuyen generalmente en las superficies de extensión de las extremidades, los glúteos y las manos. Al inicio de los síntomas, las lesiones tienen un halo inflamatorio, que puede estar acompañado de dolor y prurito. Histológicamente, en la dermis reticular se observan depósitos de lípidos: triglicéridos y colesterol en los macrófagos, con infiltrado inflamatorio que contiene tanto neutrófilos como linfocitos.<sup>2,3</sup>

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran el xantogranuloma juvenil, que se presenta como una pápula aislada, especialmente en la infancia;<sup>10</sup> el xantogranuloma necrobiótico, con pápulas color rojo-naranja y nódulos que se unen en placas que muestran atrofia central y telangiectasias, y el reticulohistiocitoma, o reticulohistiocitosis, multicéntrico, descrito como lesiones nodulares solitarias color marrón-amarillo distribuidas en cara y manos.<sup>11</sup> Dada la edad y las características del cuadro clínico e histología de la lesión del caso se excluyeron estos diagnósticos.

La terapia biológica se ha convertido cada vez más en una herramienta común utilizada en un grupo de enfermedades crónicas que no responden a tratamientos convencionales. El tocilizumab, medicamento utilizado en la paciente del caso, actúa sobre las dos formas solubles de receptores de IL-6 (m y s). La IL-6 tiene un papel fundamental en el desarrollo de la AR promoviendo la diferenciación de monocitos en osteoclastos, y potenciando la actividad de la aggrecanasa (metaloproteína), la cual favorece la ruptura de los proteoglicanos facilitando así el daño erosivo de las articulaciones que se ve en la osteoporosis; por tal motivo, se convierte en blanco terapéutico y

se expresa principalmente por los fibroblastos, linfocitos y monocitos. Los inhibidores de IL-6 actúan reconociendo el sitio de unión al receptor e interrumpen señalización celular a través de bloqueo competitivo. El hecho de que actúe sobre los dos tipos de receptores facilita la inhibición de la señalización clásica y la tras-señalización de las células que los expresan, interrumpiendo la diferenciación celular de los monocitos;<sup>6</sup> sin embargo, asociado a su uso se han evidenciado aspectos controversiales acerca de su perfil de seguridad. En cuanto a la relación con la paciente del caso es posible que sus síntomas se hallen relacionados con la administración del tocilizumab, al cual se le reportan alteraciones del perfil lipídico. Aún no se conoce claramente el mecanismo, pero se ha descrito que la interleuquina 6 inhibe la producción de apolipoproteínas (Apo), y su inhibición favorece el incremento de Apo-A-1, Apo-A-2 Apo-B; adicionalmente, el bloqueo de estos receptores en los hepatocitos favorece la eliminación hepática de los triglicéridos y aumentan la lipólisis.<sup>6</sup> El certulizumab, por otro lado, es un anticuerpo monoclonal plegado, bloquea el TNF $\alpha$ , otra alternativa para el manejo de pacientes con AR, al cual no se le han asociado cambios importantes en el metabolismo de lípidos.

## CONCLUSIÓN

Es importante conocer las manifestaciones secundarias asociadas con el uso de terapias biológicas y la forma en cómo se presentan, por eso la relevancia de este caso ya que la literatura menciona las reacciones adversas al medicamento, como es la hiperlipidemia secundaria al uso de inhibidores de interleuquinas, pero no hace referencia sobre las manifestaciones clínicas dermatológicas y su asociación a trastornos metabólicos.

### Correspondencia:

**Dr. Óscar Mora**

Tel: (+57) 310 225 1146

E-mail: oscarmorahernandez@gmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Patterson J. *Practical skin pathology: a diagnostic approach* [Internet]. Philadelphia, PA: Elsevier; 2010. pp. 19103-2899 [cited 20-09-2014]. Available from: <https://catalogo.fucsalud.edu.co:2124/#/browse/book/3-s2.0-C20090359711>. Cited nov-2014
2. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's textbook of dermatology*. 4 Volume Set. 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons; 2010.
3. Descalzo M. *Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADA-SER): informe de la situación, 26 de enero de 2006*. Reumatol Clin. 2007; 3 (1): 4-20.
4. Rubbert-Roth A. *Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2012; 51 Suppl 5: v38-47.
5. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E et al. *Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study*. Arthritis Rheum. 2008; 58 (10): 2968-2980.
6. Ladizinski B, Lee KC. *Eruptive xanthomas in a patient with severe hypertriglyceridemia and type 2 diabetes*. CMAJ. 2013; 185 (18): 1600.
7. Marks J. *Lookingbill and Marks' principles of dermatology*. Hershey, PA, USA: 2013 [cited 20-09-2014]. Available from: <https://catalogo.fucsalud.edu.co:2124/#/content/book/3-s2.0-B978145572875600025X>.
8. Bologna J, Schaffer J. *Dermatology*. 3rd edition. New Haven, CT, USA: 2012 [cited 20-09-14]. Available from: <https://catalogo.fucsalud.edu.co:2124/#/content/book/3-s2.0-B9780723435716001652>.
9. Saavedra P, González L. *Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico*. Antioquia médica. Iatreia. 2011; 24 (2): 157-166.
10. Kawashiri SY, Kawakami A, Yamasaki S, Imazato T, Iwamoto N, Fujikawa K et al. *Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int. 2011; 31 (4): 451-456.
11. Strang AC, Bisogni RJ, Koote RS, Schulte DM, Dallinga-Thie GM, Levels JHM et al. *Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis*. Atherosclerosis. 2013; 229 (1): 174-181.