

XANTOMAS

- ✓ Colesterol e triglicérides causam arteriosclerose e lesões de pele tbm.
- ✓ A **apo-B-100** é a proteína estrutural da VLDL, IDL e LDL. Esta presente em todos os colesterolos ruins. Ela vai fazer diferença na síntese do colesterol.
- ✓ Molécula de VLDL apresenta na superfície o colesterol. Apresenta a apolipoproteína B-100 que se liga ao receptor para que seja decodificada e quebrada essa molécula e convertida em quilomicrons. Dentro dela encontramos os ésteres de colesterol e os triglicerídeos, que também vão ser quebrados.
- ✓ Quando comemos algo gorduroso, ingerimos várias dessas moléculas com colesterol e com triglicérides.
- ✓ O colesterol é ingerido de alguma forma, passa pela corrente sanguínea, sofre lipólise, vai para o tecido adiposo, músculo, é eliminado de outra forma. Vai pro tecido periférico novamente, vai para o fígado, é novamente metabolizado e começa todo o ciclo novamente.
- ✓ Quando essa molécula é hidrolisada, ela entra no organismo, é hidrolisada, libera o colesterol. Tenho colesterol circulante no tecido e no vaso sanguíneo, o macrófago atravessa a parede celular, ou migra pro tecido onde tem colesterol e ele fagocita o colesterol. Ele tenta absorver o lipídeo e evitar com que ele cause mais transtornos no futuro. Então o macrófago fagocita essas moléculas livres e se transforma na célula característica dos xantomas – **CELULA ESPUMOSA**.
- ✓ **A célula espumosa é o macrófago gordo, cheio de LDL.**
- ✓ A célula espumosa tem citoplasma grande e claro, granuloso, pq isso tudo é gordura, lipídeo e o núcleo fica rechaçado na periferia. Temos vários macrófagos cheios de lipídeos que recebem o nome de célula espumosa.
- ✓ Diferença entre Xantoma causado pelo colesterol ou xantoma que é histiocitose → na histiocitose há histiócitos e não há células espumosas.
- ✓ Temos que ter LDL e VLDL baixo e HDL alto. LDL é baixa densidade, HDL alta densidade, IDL densidade intermediária e VLDL baixa densidade.
- ✓ **CICLO DA ABSORÇÃO DA GORDURA** - Absorvemos a gordura, quando ela chega no intestino, a molécula é quebrada. Ela é degradada no intestino em quilomicrons que são menores. Eles tem condições de serem absorvidos pelo tecido periférico. Pq o colesterol é grande e não é absorvido diretamente pelo tecido periférico. Então o tecido periférico capta os quilomicrons, faz hidrólise dessas moléculas através do LPL. Então ele utiliza o LPL e hidrolisa os quilomicrons. Fatores que influenciam nessa hidrólise – INSULINA. Por isso pacientes com um grau de insulina importante – SOP – vem associado com dislipidemia. A partir desse momento, é liberado outro tipo de quilomicron que passa pela parede do vaso sanguíneo e vai migrar para vários locais diferentes e um deles é o fígado onde será armazenado. Então é armazenado no fígado e tecido periférico, mas a primeira passagem no tecido periférico é para quebrar e ir no fígado. No fígado é novamente metabolizado e armazenado. Mas chega uma hora que o fígado não consegue mais metabolizar o colesterol e armazenar ali. Com isso ele libera essa molécula, reconstrói o quilomicron, e ele é liberado na forma de VLDL. Esse VLDL vai para o tecido, quebra o VLDL com ação da insulina. Ele pode ser liberado de 2 formas – como IDL (ruim) e como HDL (bom). Então

como HDL – quando o VLDL esta dentro do tecido periférico, já tenho HDL montado, ele vai lá e destrói o VLDL. Por isso precisamos de alta quantidade de HDL e baixa do restante. Com isso, o HDL saindo, vai ser novamente metabolizado, transformado em quilomicron que volta para o fígado. E começa tudo de novo. Se o fígado tiver condições armazena como quilomicron, senão vai para o tecido periférico e faz todo o ciclo de novo.

- ✓ O problema é no armazenamento do fígado e do tecido periférico. Com isso temos as causas para essa hipercolesterolemia, seja ela familiar ou adquirida. Quando é familiar, o nível de colesterol vai ser sempre muito maior do que quando é só adquirida.

✓ XANTOMAS ERUPTIVOS

- ✓ Papula amarelada ou avermelhada, acomete superfície extensora dos membros e nádegas e no AP são células espumosas e lipídeo extracelular. Isso ocorre por deficiência de atividade de uma das lipoproteínas, por superprodução hepática da lipoproteína ou fatores ambientais, principalmente obesidade, alta ingestão calórica, álcool, DM, reposição de estrógeno e retinoide.
- ✓ Com isso, vamos manusear cada um dos fatores. Os xantomas podem ser herdados ou adquiridos. Então posso ter déficit na atividade da lipoproteína – não atua de forma adequada, posso ter hiperprodução de lipoproteína – libera demais ao invés de não ser absorvido, ou fatores externos.
- ✓ Papulas amareladas em face extensora de membros e nádegas, há hipertrigliceridemia em torno de 3000 a 4000mg-dl.
- ✓ Fatores de piora – obesidade, alta ingestão calórica, DM, álcool, reposição de estrógeno e retinoides.
- ✓ Pode ter pancreatite aguda e arterioesclerose.
- ✓ Papulas amareladas que coalescem formando placas. Estão na face extensora dos membros. Papula bem arredondada, bem delimitada e durinha.
- ✓ Dx diferencial – granuloma anular, molusco contagioso, neurofibroma quando localizado, siringoma eruptivo, foliculite, Grover, Darier, Sarcoidose de pequenos nódulos, histiocitose (sinal da roseola com papulas eritematosas ao redor da unha – Reticulo Histiocitose Multicêntrica – pode ser disseminada ou localizada em face extensora dos membros e vai se caracterizar por nódulos mais eritematosos do que amarelados como no xantomas e há papulas periungueais patognomônicas dessa forma de histiocitose. Pode tbm pegar face extensora dos dedos e não ter no dorso das mãos, ela pode se disseminar e acometer outros locais que o xantoma não acomete), pseudoxantoma elástico, xantoma disseminado.
- ✓ Aqui é de aproximadamente 0,5cm.

✓ XANTOMAS TUBEROSOS OU TUBERO-ERUPTIVOS

- ✓ Nódulos em cotovelos de 3cm – específico do cotovelo. Aqui são nódulos, até 3 a 4cm.
- ✓ Associação com disbetaproteinemia, tbm associado com hipercolesterolemia familiar. Tem regressão muito lenta mesmo com os tratamentos.
- ✓ Dx diferencial – Eritema elevatum diutinum, reticulo histiocitose multicêntrica.

- ✓ ***DISBETAPROTEINEMIA OU DOENÇA DE BROAD BETA
- ✓ É uma deficiência genética que o organismo não consegue internalizar o quilomicron que já foi ultraquebrado. Há deficiência na internalização hepática dos quilomicrons e VLDLs remanescentes. Eles ficam soltos, o macrófago fagocita e forma a célula espumosa – xantoma.
- ✓ Presente nos xantomas tuberosos, xantomas túbero-eruptivos, xantomas planos das pregas palmares (xantomas estriados palmares).

- ✓ XANTOMAS TENDINOSOS
- ✓ Ocorrem nos tendões, principalmente Aquiles e extensores de mãos, joelhos e cotovelos. Ocorre principalmente na hipercolesterolemia familiar. Pode ter também na disbetaproteinemia.
- ✓ Há deficiência nos receptores de LDL – que ficam soltos e os macrófagos fagocitam e com isso vira célula espumosa, deposita no tendão e vira xantoma.
- ✓ Pode também ocorrer na colestase hepática.
- ✓ Dx diferencial – tumor de células gigantes das bainhas tendíneas, granuloma anular subcutâneo, nódulos reumatóides.
- ✓ Começamos a tratar e a regressão é lenta – não adianta apenas operar, pq se não tratar a causa ele vai voltar.

- ✓ ***HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR
- ✓ Pode ser homo ou heterozigótica.
- ✓ Homozigótica – mais rara e mais difícil de tratar. Causa arterioesclerose disseminada, xantomas na primeira década de vida. Os principais são xantomas planos dos espaços interdigitais.
- ✓ Heterozigótica – mais comum. Causa xantomas tendinosos, tuberosos, túbero-eruptivos e planos (xantelasma familiares).
- ✓ Vamos ter aqui, defeito na apoproteína B-100. A principal apoproteína do LDL é apo-B-100. Ela vem defeituosa geneticamente.

- ✓ XANTOMAS PLANOS
- ✓ Maculas, papulas ou placas.
- ✓ 2 tipos:
- ✓ Xantomas planos interdigitais – ocorre nas fossas antecubitais e espaços interdigitais nas mãos.
- ✓ Xantomas planos das pregas palmares ou xantomas estriados palmares (deposição de colesterol nas pregas das mãos).
- ✓ Os xantomas que acometem as palmas das mãos – interdigital ou estriado palmar, podem vir acompanhados de hiperhidrose.

- ✓ XANTELASMAS – XANTOMAS PLANOS DAS PALPEBRAS
- ✓ 50% podem ser associados com hiperlipidemia e 50% são normolipídemicos.

- ✓ Dx diferencial – siringoma, xantogranuloma necrobiótico (é uma histiocitose muito igual ao xantelasma), asma de início no adulto e xantogranuloma periocular, hiperplasia sebácea.
- ✓ O xantogranuloma necrobiótico – pode começar como placa única ou papulas formando placa como o próprio xantelasma. Mas ele evolui com necrobiose. Ele é um pouco mais infiltrado do que o xantelasma.
- ✓ **XANTOMAS PLANOS**
- ✓ Normolipidêmico, tem doença de base e é disseminado. A doença de base altera a síntese de colesterol. Se eu trato o problema, eu consigo melhorar os xantomas, mas não há alteração na metabolização do colesterol. Acomete tronco, nádegas, áreas não extensoras, região cervical. Pregas flexurais e região periorbital. Paciente é normolipidêmico, mas tem alguma patologia de base. Então temos que investigar gamopatia monoclonal subjacente (mieloma múltiplo, linfoma B, doença de Castelman, leucemia mmielomonocítica crônica).
- ✓ **XANTOMA PLANO DIFUSO NORMOLIPIDÊMICO**
- ✓ Doença proliferativa reacional de histiócitos com acúmulo secundário de lipídeos. É uma histiocitose levando à formação de um xantoma.
- ✓ O mais importante é lembrar que é uma histiocitose que altera o metabolismo do colesterol e leva à deposição do colesterol na pele – causa um xantoma histiocitário.
- ✓ Mas é diferente do xantoma plano disseminado, tem que ter uma tríade:
 - Xantomas cutâneos, xantomas em mucosas e diabetes insípido.
- ✓ Distribuição simétrica e pode aparecer nas vias aéreas superiores.
- ✓ Por ser uma histiocitose, pode se depositar nas VAS. Isso é importante na hora de fazer dx diferencial de uma lesão com a outra.
- ✓ Reação histiocitária que altera o metabolismo dos lipídeos.
- ✓ **XANTOMAS VERRUCIFORMES**
- ✓ É uma placa e lembra verruga. Parece verruga ou doença papilomatosa, tto cirúrgico. O paciente é normolipidêmico, mas tem alteração com doença de base – linfedema, EB, doença enxerto x hospedeiro, síndrome CHILD, hemidisláplasia congênita com eritrodermia ictiosiforme.
- ✓ Dx diferencial com verrugas ou doenças papilomatosas.
- ✓ Tratamento cirúrgico.
- ✓ Placas assintomáticas e solitárias, planas ou verrucosas. Acomete boca, anogenital, periorifical. Não há hiperlipidemia.
- ✓ Geralmente são placas únicas.
- ✓ **TRATAMENTO**
- ✓ Primeiro é medida dietética.
- ✓ 1. ESTATINAS – inibidores da HMG-CoA

- ✓ Libera o colesterol que esta no fígado, quando o fígado armazena muito colesterol – reduz os estoques hepatocelulares de colesterol. Principal terapêutica, os efeitos colaterais são poucos. Pode fazer elevação das transaminases e miopatia. Ainda é a terapêutica mais utilizada.
- ✓ 2. CEPT – inibidores das proteínas de transferência dos ésteres de colesterol – aumenta os níveis de HDL circulante – Torcetrapib. Deficiência específica do HDL. Aumenta em torno de 30 a 40 mg-dl.
- ✓ 3. RESINAS LIGANTES DE ACIDOS BILIARES – reduz os níveis de LDL, mas são poucas usadas. O paciente não adere com facilidade pq tem desconforto gástrico e o pó da substância é muito desagradável. Reduz absorção de digitálicos, tiroxina e varfarina.
- ✓ 4. NIACINA OU ACIDO NICOTINICO – reduz a síntese de VLDL e com isso diminui o LDL em 10 a 15% dos casos. Reduz em 20 a 80% os triglicérides e aumenta o HDL em 20 a 30mg-dl. Pode causar eritema e prurido intensos e generalizados, acantose nigricante, hiperpigmentação e xerose. Altera as transaminases.
- ✓ 5. PROBUCOL – Antioxidante e redutor de lipídeos. Hipercolesterolemia homozigótica familiar. Xantomas tendinosos e planos.
- ✓ 6. DERIVADOS DO ACIDO FIBRICO – principal medicação para disbetilipoproteinemia, xantomas tuberosos e palmares, síndrome da hipertrigliceridemia e quilomicronemia, prevenção dos xantomas eruptivos. Geralmente é dado após a estatina.
- ✓ 7. OUTROS – cirurgia, laser (Co2, pulsed-dye, erbium), ATA, ECT, criocirurgia (menos recomendado, principalmente em pálpebras). Todos esses tratamentos são externos e se for portador de alteração genética ou não mudar alimentação, os xantomas vão voltar.