

## Achado Incomum de Rara e Exuberante Xantomatose em Caso de Hiperlipidemia

### Unusual Finding of Rare Exuberant Xanthomatosis in Hyperlipidemia

Enrico Manfredini<sup>1</sup> e Renato Jorge Alves<sup>1,2</sup>

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP),<sup>1</sup> São Paulo, SP - Brasil

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - Departamento de Medicina,<sup>2</sup> São Paulo, SP - Brasil

### Introdução

Hiperlipidemias podem aumentar a morbimortalidade. Foram classificadas por Fredrickson em fenótipos: I, IIa, IIb, III, IV e V.<sup>1-5</sup> Nas mistas, há hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, fenótipos IIb e III, com colesterolemia e trigliceridemia de 250 a 300 mg/dL no fenótipo IIb, e 500 a 600 mg/dL ou mais, no III, respectivamente. É incomum o aparecimento de pancreatite em ambos, bem como xantomatose no IIb. Xantomas e complicações cardiovasculares são mais frequentes no fenótipo III.<sup>2,6</sup>

Apresentamos um caso de hiperlipidemia com relevantes alterações lipídicas, pancreatite e exuberante xantomatose.

### Relato do Caso

Masculino, 48 anos de idade, natural de Manaus, comerciante, com histórico de pancreatite hemorrágica (2004), hipertensão arterial e diabetes tipo 2 desde 2006, retinopatia hipertensiva grau 3 e retinopatia diabética proliferativa grave. Negava tanto histórico familiar de doenças cardiovasculares ou dislipidemias quanto consanguinidade na família. Usava enalapril 10 mg/dia, dapagliflozina 5 mg/dia, metformina 1.000 mg/dia, gliclazida 120 mg/dia e insulina NPH 16UI/dia. Negava uso prévio de estatina, apenas fibrato irregularmente.

Assintomático e anictérico. Peso: 89 kg, altura: 172 cm, IMC: 30,1 kg/m<sup>2</sup>, pressão arterial: 120/90 mmHg, frequência cardíaca: 80 bpm. Pulmões limpos, bulhas rítmicas normofonéticas, sopro protossistólico em área aórtica 2/6+, sem sopros carotídeos. Pulsos distais regulares e sem alterações. Abdome globoso, com cicatriz xifómbilical. Membros inferiores sem edema.

Destacava-se a presença de múltiplas e extensas lesões nodulares, indolores, em cotovelos, articulações

### Palavras-chave

Hiperlipidemias; Dislipidemias; Xantomatose; Hipolipemiantes.

#### Correspondência: Renato Jorge Alves •

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) - Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112. CEP 01221-020, Santa Cecília, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: renatoalves178@gmail.com

Artigo recebido em 17/09/2020, revisado em 04/02/2021, aceito em 24/02/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200999>

metacarpofalângicas e interfalângicas bilateralmente, joelhos e tornozelos, compatíveis com xantomas tuberosos e tendinosos (Figura 1). Não apresentava xantoma estriado palmar.

Foi realizada eletroforese de lipoproteínas: fração alfa 6,2%, beta e pré-beta 93,8%, compatível com fenótipo IIb.

Devido ao quadro da hiperlipidemia, optou-se pela introdução de atorvastatina 40, após 6 meses, 80 mg/dia e ciprofibrato 100 mg/dia, associados a modificações do estilo de vida e dietoterapia. Após essa terapêutica, houve regressão significativa das lesões xantomatosas (Figura 2) e da hiperlipidemia (Tabela 1).

### Discussão

Trata-se de achado incomum de xantomatose difusa em paciente com fenótipo IIb, que costuma migrar para IIa e IV na prática clínica.

Essa xantomatose é raramente vista no fenótipo IIb, principalmente a forma tuberosa em tendão de Aquiles, mais encontrada em hipercolesterolemia familiar (HF).<sup>7</sup> O ecocardiograma evidenciou calcificação da válvula aórtica, achado também em casos graves de HF ou de elevação plasmática de lipoproteína(a) (Lp[a]).<sup>8,9</sup> No entanto, uma resposta muito satisfatória à terapia com estatina, como ocorreu nesse caso, não seria comum na HF, principalmente na forma homozigótica.<sup>1,3</sup>

A hipertrigliceridemia acentuada indicaria fenótipo IV ou V; contudo, a eletroforese de lipoproteínas mostrou elevações das frações beta e pré-beta.<sup>6</sup> Entretanto, hipertrigliceridemia >1.500 mg/dL com xantomas tuberosos e tendinosos seria compatível com dislipidemia mista.<sup>2,6</sup>

No fenótipo III, além de xantomatose tuberosa e eruptiva, haveria xantomatose palmar e doença aterosclerótica precoce.<sup>9</sup> Ainda, as concentrações plasmáticas de colesterol e triglicérides seriam muito elevadas, mas quase similares. Entretanto, pelo fato de os distúrbios metabólicos terem contribuído para o agravamento do quadro clínico e os xantomas se assemelharem à xantomatose tuberoeruptiva, disbetalipoproteinemia (tipo III) associada a defeitos genéticos, como HF ou elevação de Lp(a), seria a hipótese apropriada a ser considerada.

Outras hipóteses excluídas seriam: xantomatose cerebrotendinosa – não há alterações neurológicas,<sup>10,11</sup> e sitosterolemia, devido à resposta satisfatória com estatina,<sup>12,13</sup> embora pudesse ser excluída por genotipagem.

É relevante relatar a ocorrência de pancreatite aguda em 2004, com conseqüente diabetes, mais frequente



**Figura 1** – Xantomatose prévia. A) Cotovelo direito. B) Cotovelo esquerdo. C) Segunda articulação metacarpofalângica esquerda. D) Terceira articulação interfalângica proximal direita. E) Joelho direito. F) Ambos os tendões de Aquiles. Fonte: imagens obtidas pelos autores durante consulta de rotina.



**Figura 2** – Regressão dos xantomas. A e B) Articulações interfalângicas e metacarpofalângicas. C) Cotovelo direito. D) Região do tendão de Aquiles direito. Fonte: imagens obtidas pelos autores durante consulta de rotina.

no fenótipo I que no V.<sup>2,6,14</sup> Nesse caso, o diagnóstico de diabetes se deu após o relato de pancreatite, sugerindo hipertrigliceridemia relevante, por causa genética ou ambiental, pois o paciente não era totalmente aderente ao uso de fibrato.

Nem sempre o fenótipo das dislipidemias mostra-se claro, mesmo com exames complementares, dificultando o diagnóstico precoce e a conduta apropriada.<sup>15</sup>

A associação de estatina (alta potência) e ciprofibrato alcançou o objetivo esperado, haja vista os resultados laboratoriais e a cicatrização dos xantomas. Caso não fossem alcançadas as metas de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), a associação de estatina com inibidores de pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ou ezetimiba seria uma opção, assim como ômega-3, em conjunto com fibrato, para redução da hipertrigliceridemia.<sup>2</sup>

**Tabela 1 – Exames laboratoriais**

Exames laboratoriais	Anterior ao tratamento	Após tratamento
Triglicérides	2.407 mg/dL	291 mg/dL
Colesterol total	513 mg/dL	144 mg/dL
HDL-c	40 mg/dL	36 mg/dL
LDL-c	NC	50 mg/dL
Glicemia	234 mg/dL	137 mg/dL
Hemoglobina glicada	10%	7,1%
TGO	12 U/L	13 U/L
TGP	21 U/L	7 U/L
TSH	4,27 mU/L	3,62 mU/L
CPK	VI	74 U/L
Creatinina	0,7 mg/dL	VI
Ácido úrico	VI	6,4 mg/dL

*HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; NC: não calculado pela Fórmula de Friedewald; VI: valor indisponível; TGO: aspartato aminotransferase; TGP: alanina aminotransferase; TSH: hormônio estimulante da tireoide; CPK: creatinofosfoquinase. Fonte: revisão de prontuário pelos autores.*

Como limitações, ressaltamos que, por indisponibilidade na instituição, não foram realizados: angiotomografia de coronárias, para melhor estratificar o risco cardiovascular,<sup>2,16</sup> apesar de o paciente ser de alto risco,<sup>9</sup> e testes genéticos, para avaliar possíveis mutações em lipase lipoproteica e apolipoproteína E. Apesar disso, a avaliação clínica e laboratorial, aliada à experiência do serviço, foi fundamental para o resultado satisfatório, evitando-se manifestação de desfecho aterosclerótico ou de nova pancreatite. Embora cada vez mais presente, a genotipagem ainda não está amplamente disponível em muitos países e serviços.<sup>17,18</sup>

### Conclusão

Mesmo com as dificuldades inerentes à investigação laboratorial, a *expertise* em detectar e tratar adequadamente caso raro e grave de dislipidemia foi fundamental para a melhora laboratorial e a prevenção de resultados clínicos potencialmente fatais.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Manfredini E, Alves RJ.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo sob o número de protocolo CAAE: 23019019.3.0000.5479. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

### Referências

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):1082-143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
2. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afione A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
3. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella A Filho, Araújo DB, Cesena FY, et al. First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Suppl 2):1-28. doi: 10.5935/abc.20120202.
4. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat Transport in Lipoproteins — An Integrated Approach to Mechanisms and Disorders. *N Engl J Med*. 1967;276(1):34-42. doi: 10.1056/NEJM196701052760107.

5. Fredrickson DS, Lees RS. A System for Phenotyping Hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965;31:321-7. doi: 10.1161/01.cir.31.3.321.
6. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The Polygenic Nature of Hypertriglyceridaemia: Implications for Definition, Diagnosis, and Management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655-66. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
7. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, Genetics, Diagnosis and Screening Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):9-17. doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.452.
8. Kate GJRT, Bos S, Dedic A, Neefjes LA, Kurata A, Langendonk JG, et al. Increased Aortic Valve Calcification in Familial Hypercholesterolemia: Prevalence, Extent, and Associated Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2687-95. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.087.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
10. Keren Z, Falik-Zaccai TC. Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX): A Treatable Lipid Storage Disease. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;7(1):6-11.
11. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous Xanthomatosis: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:179. doi: 10.1186/s13023-014-0179-4.
12. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011;128 (Suppl 5):213-56. doi: 10.1542/peds.2009-2107C.
13. Yoo EG. Sitosterolemia: A Review and Update of Pathophysiology, Clinical Spectrum, Diagnosis, and Management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(1):7-14. doi: 10.6065/apem.2016.21.1.7.
14. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: An Update. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):195-203. doi: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.
15. García-Giustiniani D, Stein R. Genetics of Dyslipidemia. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(5):434-8. doi: 10.5935/abc.20160074.
16. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
17. Stein R, Ferrari F, Scolari F. Genetics, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: New Insights. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):68. doi: 10.1007/s11886-019-1161-5.
18. Berberich AJ, Hegele RA. The Role of Genetic Testing in Dyslipidaemia. *Pathology*. 2019;51(2):184-92. doi: 10.1016/j.pathol.2018.10.014.

