

Eruptivní xantomatóza jako první manifestace diabetes mellitus

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.¹, prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc.¹, Ing. Dalibor Novotný, Ph.D.²

¹III. interní klinika – nefrologie, revmatologie a endokrinologie LF UP a FN Olomouc

²Oddělení klinické biochemie FN Olomouc

Autoři popisují případ pacienta s eruptivní xantomatózou, jejíž příčinou byla závažná smíšená dyslipidemie. U pacienta byl nově diagnostikován diabetes mellitus 2. typu. Kromě inzulinové rezistence při abdominální obezitě a nadměrného příjmu tuků se na vývoji dyslipidemie zřejmě podílela i genetická dispozice. U nemocného byla identifikována alela $\epsilon 4$ genu pro apolipoprotein E. Léčba dyslipidemie a diabetu vedla k metabolické kompenzaci a úplné regresi kožních změn.

Klíčová slova: eruptivní xantomatóza, diabetická dyslipidemie, inzulinová rezistence, apolipoprotein E.

Eruptive xanthomatosis as first manifestation of diabetes mellitus

The authors describe a patient who displayed eruptive xanthomatosis as a manifestation of severe mixed dyslipidemia. Type 2 diabetes mellitus was newly diagnosed in the patient. In addition to insulin resistance in abdominal obesity and an excessive fat intake the genetic predisposition probably contributed to the development of dyslipidemia too. The patient was identified as a carrier for $\epsilon 4$ allele of the gene for apolipoprotein E. Treatment of dyslipidemia and diabetes led to metabolic compensation and complete regression of skin lesions.

Key words: eruptive xanthomatosis, diabetic dyslipidemia, insulin resistance, apolipoprotein E.

Interní Med. 2013; 15(10): 314–316

Úvod

Eruptivní xantomatóza je u dospělých jedinců většinou asociována s chylomikronemií a výrazným zvýšením koncentrace triglyceridů (TG; TG > 30 mmol/l) (1, 2). Mohou se uplatnit genetické příčiny, jako např. deficit lipoproteinové lipázy či deficit apolipoproteinu CII, nebo získané faktory, popř. jejich vzájemné působení. V praxi jde především o diabetes mellitus 2. typu (často v rámci metabolického syndromu s abdominální obezitou a inzulinovou rezistencí) a abúzus alkoholu, mnohdy v kombinaci s dietou s vysokým podílem nasyceným tuků a cukrů. Méně často je získanou příčinou chylomikronemie hypotyreóza, Cushingův syndrom, nefrotický syndrom, sarkoidóza, systémový lupus erythematosus, monoklonální gamapatiie či léčba některými léky (glukokortikoidy, estrogeny, tamoxifen, hydrochlorthiazid, neselektivní betablokátory, clozapin, olanzapin, isotretinoin) (1, 2). Chylomikronemický syndrom zahrnuje kromě eruptivní xantomatózy ještě typické změny sítnice – lipemia retinalis a abdominální symptomy – bolesti břicha, akutní pankreatitidu a/nebo hepatosplenomegalii (2). V patogenezi xantomů se uplatňuje extravazální průnik lipoproteinů do kožního intersticia, jejich vazba na proteoglykany, fagocytóza makrofágy a formování pěnových buněk, které jsou naplněné lipidy, především cholesterolem (1).

Kazuistika

35letý muž byl odeslán do Lipidové poradny III. interní kliniky FN Olomouc pro těžkou smíšenou hyperlipidemii (celkový cholesterol 36,06 mmol/l, TG 142,6 mmol/l). Zároveň již asi 3 až 4 měsíce pozoroval výsev nesvědivých, nebolestivých papul se žlutým středem a oranžovočerveným okrajem, které byly lokalizované hlavně v dolní části zad a na pažích – viz obrázek 1a. Neudával žádné bolesti břicha či jiné abdominální potíže. Stěžoval si jen na pocit trnutí a mravenčení prstů horních končetin a na častější močení. Jinak se cítil dobře, jiné potíže negoval. Osobní a farmakologická anamnéza byla negativní, v rodině nebyla známá familiární porucha lipoproteinů. Pacient kouřil 30 cigaret za den a přiznával asi 2 piva za týden, jiný příjem alkoholu popíral. Stravoval se nepravidelně, největší porce byly v odpoledních a večerních hodinách, preferoval tučná jídla. Byl obézní (váha 127,0 kg, výška 183,0 cm, BMI 37,9 kg/m², obvod pasu 123,0 cm) a mimo již zmíněné eruptivní xantomy byl fyzikální nález v normě.

Laboratorní vyšetření bylo ovlivněno přítomností silně chylózního séra – viz obrázek 2. Vstupně některé biochemické parametry v krevním séru (Na, K, Cl, Ca, Mg, ureu, kreatinin, kyselinu močovou, bilirubin, AST, ALT, GGT, alkalickou fosfatázu, kreatinkinázu, amylázu, lipázu, C-reaktivní protein, albumin) včetně glykemie nešlo vůbec hodnotit. Ovlivněno bylo i vyšetření krevního obrazu, zjištěna byla pseudopo-

lyglobulie s koncentrací hemoglobinu 213 g/l. Vyšetření moči prokázalo glykosurii 560 mmol/l, jinak byl nález včetně močového sedimentu normální. Vzhledem k těžké hypertriglyceridemii byla léčba zahájena podáváním fenofibrátu v dávce 267 mg za den. Dále byla nemocnému doporučena diabetická dieta s obsahem 175 g sacharidů (1 470 kcal za den), úplná abstinence alkoholu a nekouření.

Kontrola za týden, kdy se subjektivní stav nemocného nezměnil, ukázala částečné zlepšení lipidového spektra – viz tabulka 1. Přes trvajících chylózitu séra bylo možné již alespoň orientačně vyšetřit některé další biochemické parametry. V normě byly sérové koncentrace urey, kreatininu, kyseliny močové, bilirubinu, AST, ALT, GGT, alkalické fosfatázy, kreatinkinázy, amylázy, lipázy, CRP, albuminu, TSH, volného tyroxinu a trijódtyroninu. Byla zjištěna snížená koncentrace natria a chloridů (S-Na 126 mmol/l, S-Cl 91 mmol/l), naopak již byla stanovena normální koncentrace hemoglobinu 166 g/l. Elektroforéza prokázala výrazné zmožnění pre-beta frakce lipoproteinů se snížením ostatních frakcí (alfa 1,9%, pre-beta 68,5%, beta 29,6%). Glykémii nadále nebylo možné vyšetřit. Léčba fenofibrátem byla ještě obohacena o podávání omega-3-nenasycených mastných kyselin, jinak platila předchozí doporučení.

Za týden byl patrný další pokles hladiny lipidů – viz tabulka 1. Nemocný byl vyšetřený pro zhoršení vizu očním lékařem, který konstatoval myopii. Ta, jak se ukázalo, byla přechodná, jinak byl oční

Tabulka 1. ???

	0. týden	1. týden	2. týden	3. týden	4. týden	8. týden
CH (mmol/l)	36,06	28,85	13,68	10,01	5,14	3,46
TG (mmol/l)	142,60	50,00	11,70	5,66	1,71	1,60
HDL-CH (mmol/l)	-	1,79	0,83	0,68	0,79	0,83
apo B (g/l)	-	2,19	1,73	1,50	1,24	0,76
lačná glykemie (mmol/l)	nelze hodnotit	nelze hodnotit	9,2	8,2	7,6	6,7
HbA1C (mmol/mol)	-	-	115,0	-	-	51,0
hmotnost (kg)	127,0	-	122,5	-	115,0	113,0
CH – celkový cholesterol; TG – triglyceridy; HDL-CH – HDL-cholesterol; apo B – apolipoprotein B; HbA1C – glykovaný hemoglobin						

nález v normě. Při fyzikálním vyšetření byla patrna regrese eruptivních xantomů, nemocnému se podařilo snížit hmotnost – viz tabulka 1. Další pokles chylozity séra vedl ke stanovení již normálních sérových hodnot natria (S-Na 139 mmol/l) a chloridů (S-Cl 103 mmol/l). Bylo také možné změřit glykémii na lačno (9,2 mmol/l) a postprandiálně (11,1 mmol/l), jejíž hladina spolu s vysokou hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA1C 115,0 mmol/mol) svědčila pro diabetes mellitus. Následně doplněná vyšetření autoprotilátek (anti-insulin < 0,03 kU/l, anti-IA2 0,4 kU/l, anti-GAD 0,5 kU/l), hladiny C-peptidu (1312 pmol/l) a inzulínu (15,8 mIU/l) ukázaly, že se jedná nejspíše o DM 2. typu. Byl nasazen metformin s postupným zvýšením dávky na 2 g za den.

V dalším průběhu byl nemocný zcela bez potíží. Nadále docházelo k regresi xantomů, poklesu hladin lipidů a lačné glykemie – viz tabulka 1. Vzhledem k nedostatečnému poklesu celkového cholesterolu byl k léčbě přidán ještě atorvastatin v dávce 10 mg za den. Následující kontrola ukázala téměř normalizaci lipidového spektra. Nemocný postupně snížil a úplně vysadil omega-3-nenasycené mastné kyseliny,

jinak se léčba neměnila. Při další návštěvě za měsíc, tedy celkem za 8 týdnů od zahájení léčby, byl nemocný zcela bez xantomů, na kůži zůstaly jen ložiskové hyperpigmentace – viz obrázek 1b. Byl zaznamenán další pokles hmotnosti (celkem pacient zhubnul za 2 měsíce 14,0 kg, tj. asi 11 % původní hmotnosti). Mimo snížení HDL cholesterolu bylo lipidové spektrum optimální. DM ještě nebyl ideálně kompenzován a k léčbě byl přidán pioglitazon v dávce 15 mg za den. Genetické vyšetření polymorfismu genu pro apolipoprotein E prokázalo přítomnost alel ε3 a ε4.

Diskuze

Diabetes mellitus (DM) patří mezi nejčastější metabolické choroby. Podle dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky bylo v České republice koncem roku 2011 evidováno celkem 825 382 diabetiků, z nichž 758 719 (91,9%) bylo určeno jako diabetici 2. typu (3). Navíc se předpokládá, že velký počet diabetiků 2. typu zůstává nediodagnostikován (4). Mnoho nemocných bývá totiž zcela asymptomatických a onemocnění je zachyceno až při náhodném či screeningovém vyšetření glykemie. V popisovaném případě

byly prvním projevem onemocnění kožní změny. Ty přivedly nemocného k návštěvě lékaře. Zároveň udával častější močení, které mohlo souviset s přítomnou glykosurií. Nebyla však provázána polyurií, polydipsií, či dehydratací ani infekcí močových cest. Přechodně si také stěžoval na zhoršení zrakové ostrosti. Ovšem kromě tranzitorní myopie, která mohla souviset se změnami koncentrací glukózy a lipidů, bylo vyšetření oftalmologem včetně očního pozadí negativní. Oční vyšetření bylo provedeno až v průběhu léčby, což může být důvod, proč oftalmolog nezaznamenal změny typické pro chylomikronemii – lipemia retinalis [2]. Diagnóza diabetu byla zpočátku ztížena pro nemožnost stanovit hladinu glykemie kvůli interferenci s extrémním množstvím TG v krevním séru. Tato skutečnost bránila validnímu vyšetření také ostatních biochemických parametrů a souvisela i s přechodně detekovanou pseudohyponatremií, pseudohypochloremií a pseudopolyglobulií (v důsledku relativního poklesu vodní báze při chylozitě séra) (5). Až po alespoň částečné úpravě hypertriglyceridemie mohla být provedena potřebná vyšetření, která jednoznačně DM prokázala. Ten jsme vzhledem k nízkým hladinám autoprotilátek souvisejících s diabetem 1. typu a přítomnému metabolickému syndromu určili jako diabetes 2. typu a kromě diety jsme nemocného začali léčit metforminem. Teoreticky by mohly připadat v úvahu i monogenně podmíněné formy DM, ty jsou však spojeny s nižším věkem, familiárním výskytem a jedinci mají spíše deficit inzulínové sekrece, než inzulínovou rezistenci (6). O přítomnosti inzulínové rezistence u zmiňovaného pacienta svědčila i výrazná abdominální obezita (BMI 37,9 kg/m², obvod

Obrázek 1a. Eruptivní xantomy na zádech a pažích před zahájením léčby



Obrázek 1b. Regrese xantomů po 8 týdnech od zahájení léčby



Obrázek 2. Chylomikronový test – nahoře patrná mléčně zkalená vrstva odpovídající zmnožení chylomikronů, pod ní zkalení infranatanu odpovídající zmnožení VLDL částic (po 12hodinovém stání séra při teplotě 4 °C)



pasu 123,0 cm), spojená s nízkými hladinami adiponektinu (3,6 mg/l) a zvýšenými hladinami inhibitoru aktivátoru plasminogenu -1 (PAI-1 86,0 mg/l).

Diabetická dyslipidemie je většinou charakterizovaná jen mírně nebo středně zvýšenými hladinami celkového cholesterolu a TG, poklesem HDL-cholesterolu a zvýšením malých denzních LDL částic, na jejichž přítomnost nepřímo ukazují zvýšené hladiny apolipoproteinu B. Tato kombinace je často označována jako aterogenní dyslipidemie, neboť je spojena s vysokým rizikem časně manifestace aterosklerózy (7). Dyslipidemie v prezentovaném případě však měla jiný charakter. Šlo o těžkou smíšenou hyperlipidemii s dominující hypetriglyceridemií (v rámci chylomikronemie a zmnožení pre-beta frakce lipoproteinů – viz obrázek č. 2), která odpovídala hyperlipoproteinemii V. typu dle původní Fredricksonovy klasifikace (8) a nemocný byl v první řadě ohrožen akutní pankreatitidou. Etiologie této dyslipidemie byla jistě komplexní. Nepochybně měla na ni vliv přítomná inzulinová rezistence, která bývá spojena s nižší aktivitou lipoproteinové lipázy a zvýšenou produkcí VLDL v játrech (9). I samotná hypoadiponektinemie je provázána snížením aktivity lipoproteinové lipázy, a to nezávisle na přítomnosti inzulinové rezistence [10]. Aktivitu lipoproteinové lipázy jsme neměli možnost vyšetřit. Podíl na dyslipidemii měla jistě i obezita a nadměrný příjem tuků (2). Dietní opatření s kalorickou restrikcí a redukce

hmotnosti (-11 % původní váhy) pozitivně ovlivnily nejen lipidové spektrum, ale i inzulinovou rezistenci a přispěly také ke kompenzaci diabetu. Naopak velký vliv asi neměl příjem alkoholu (3–4 jednotky za týden), přesto byla nemocnému doporučena abstinence, kterou dodržoval.

Další vliv na hladinu plazmatických lipidů mohl mít polymorfismus genu pro apolipoprotein E (apoE). Jeho tři běžné alely $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ kódují tři různé izoformy apoE (E_2 , E_3 , E_4). V populaci se nejčastěji vyskytuje alela $\epsilon 3$ (72,2–77,6 %), méně časté jsou $\epsilon 4$ (10,6–14,8 %) a $\epsilon 2$ (7,6–17,2 %) (11). Nejběžnější je tedy genotyp $\epsilon 3/\epsilon 3$ s fenotypem apoE3/E3. Náš nemocný měl zjištěnou přítomnost alely $\epsilon 3$ a $\epsilon 4$. Vztahem hyperlipoproteinemie V. typu a polymorfismem genu pro apolipoprotein E se asi poprvé zabývali Ghiselli et al., kteří již v roce 1982 zjistili u jedinců s touto metabolickou poruchou 33,3% výskyt $\epsilon 4$ v homozygotní a 40,0% výskyt $\epsilon 4$ v heterozygotní formě (11). Vysoká frekvence alely $\epsilon 4$ byla nalezena i u obézních jedinců s hypertriglyceridemií, přičemž nejčastěji byl zastoupen fenotyp apoE4/E3 (12). Metaanalýza zahrnující téměř 15 000 jedinců ze 17 různých zemí ukázala, že jedinci s fenotypem apoE4/E3 mají ve srovnání s běžným fenotypem apoE3/E3 vyšší koncentrace celkového cholesterolu a TG a nižší koncentrace HDL-cholesterolu (13). A nedávno publikované sdělení zjistilo, že diabetici 2. typu, jež jsou nositeli alely $\epsilon 4$, mají nižší hladinu HDL-cholesterolu a vyšší hladinu VLDL-cholesterolu a TG, přičemž jedinci s apoE4/E3 mají i nejvyšší riziko ICHS (14). Je tedy pravděpodobné, že nositelé alely $\epsilon 4$ zvláště v případech, kdy trpí zároveň diabetem s inzulinovou rezistencí a obezitou, mají vyšší riziko závažné smíšené dyslipidemie, která může být spojena se vznikem eruptivních xantomů. To dokládá i kazuistika Shinozakiho et al., kdy u pacientky s eruptivní xantomatózou na podkladě diabetické dyslipidemie zjistili přítomnost alely $\epsilon 4$ v homozygotní formě (15). Je nicméně zřejmé, že individuální dispozice k chylomikronemii ovlivňují i další genetické faktory a vlivy zevního prostředí.

Léčba eruptivní xantomatózy u nemocných s dyslipidemií by neměla být lokální, ale měla by být zaměřená na kompenzaci metabolické odchylky (1,2). V případě, kdy má nemocný abdominální bolesti či již u něj probíhá akutní pankreatitida, je indikována hospitalizace s úplnou hladovkou, hydratací a eventuelním podáváním parenterální výživy, samozřejmě bez lipidových emulzí. Jako metoda účinná v rychlé eliminaci chylózní plazmy se doporučuje opakovaná plazmaferéza (1). V případě, že ne-

mocný je bez abdominálních potíží a schopen dodržovat režimová opatření, doporučujeme nízkokalorickou dietu s omezením cukrů a tuků, abstinenci alkoholu a hypolipidemickou léčbu. Lékem první volby jsou fibráty, podpůrný efekt může mít podávání omega-3 nenasycených mastných kyselin (2, 7). Alternativou by mohla být kyselina nikotinová, nicméně pro řadu nežádoucích účinků je užívána zřídka, navíc může zhoršit inzulinovou rezistenci (2). Kombinovaný preparát s laropiprantem, který měl zabránit vedlejším účinkům způsobeným prostaglandiny (hlavně flushi), byl pro závažné nežádoucí účinky stažen z trhu. Pro úplnou kompenzaci lipidového spektra je často nutná kombinovaná léčba s přidáním statinů. Preferujeme statiny s největším potenciálem na snížení hladin TG – atorvastatin a rosuvastatin (1, 7). V případě diabetické dyslipidemie je nedílnou součástí metabolická kompenzace diabetu. Ta v některých případech může vést k úpravě hyperlipidemie i bez nutnosti podávání hypolipidemické léčby (15). Inzulín a některá perorální antidiabetika (metformin, pioglitazon) prokazatelně snižují hladinu TG (2). Úprava hyperlipidemie je pak provázána většinou kompletní regresí kožních změn.

Závěr

Diabetes mellitus 2. typu je časté onemocnění. Řada nemocných je dlouho asymptomatických. Jednou z méně obvyklých manifestací diabetu může být nález eruptivních xantomů, jejichž příčinou je závažná smíšená dyslipidemie, která může diabetes provázet. Léčba metabolické poruchy vede nejen k regresí kožních změn, je také důležitou prevencí akutní pankreatitidy. Navíc se podílí na snížení kardiovaskulárního rizika a oddálení chronických diabetických komplikací.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Olomouc FNOL IČ 00098892) a LF_2013_010

Literatura

1. Zadák Z. Kožní projevy hyperlipidemie u diabetiků z pohledu internisty. Vnitř Lék 2006; 52: 465–469.
2. Leaf DA. Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. Am J Med 2008; 121: 10–12.
3. Péče o nemocné s cukrovkou. ÚZIS 2011; <http://www.uzis.cz/publikace/pece-nemocne-cukrovkou-2011>.
4. Doporučený postup péče o nemocné s diabetes mellitus 2. typu. DMEV 2012; 15: 13–18.
5. Zadák Z, Tichý M, Mělka O. Vliv chylózy séra na výsledky některých biochemických vyšetření. Biochem Clin Bohemoslov 1987; 16: 251–259.
6. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med 2001; 345: 971–980.

7. Karásek D, Vavrková H. Smíšená dyslipidemie – současné možnosti léčby. *Interni Med* 2011; 13: 7–12.
8. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins—an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967; 276: 273–281 concl.
9. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613–628.
10. von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, et al. Decreased plasma lipoprotein lipase in hypoadiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2004; 27: 2925–2929.
11. Ghiselli G, Schaefer EJ, Zech LA, et al. Increased prevalence of apolipoprotein E4 in type V hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 1982; 70: 474–477.
12. Fumeron F, Rigaud D, Bertiere MC, et al. Association of apolipoprotein epsilon 4 allele with hypertriglyceridemia in obesity. *Clin Genet* 1988; 34: 258–264.
13. Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. *J Lipid Res* 1992; 33: 447–454.
14. Chaudhary R, Likidililid A, Peerapatdit T, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 36.
15. Shinozaki S, Itabashi N, Rokkaku K, et al. Diabetic lipemia with eruptive xanthomatosis in a lean young female with apolipoprotein E4/4. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70: 183–192.

Článek přijat redakcí: 20. 6. 2013

Článek přijat k publikaci: 9. 9. 2013

doc. MUDr. David Karásek, PhD.

*III. interní klinika – nefrologie,
revmatologie a endokrinologie LF UP
a FN Olomouc*

*I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
david.karasek@fnol.cz*
