

Hipobetalipoproteinemia familiar secundaria a mutación en el gen de la apolipoproteína B

M. Blanco-Rodríguez, M.^ªT. Muñoz-Calvo, G.A. Martos-Moreno,
E. Abad-Pérez y J. Argente-Oliver

Servicio de Endocrinología. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. España.

La hipobetalipoproteinemia familiar (HBF) es un trastorno infrecuente, con un patrón de herencia heterogéneo, que da origen a valores anormalmente disminuidos de apoproteína (apo) B, colesterol total o lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Los pacientes portadores de mutaciones en el gen *APOB* (2p24) en heterocigosis suelen ser asintomáticos, pero aquellos que las portan en homocigosis pueden presentar diferentes alteraciones clínicas, debidas a la malabsorción de grasas y deficiencia de vitaminas liposolubles.

Se presenta un varón asintomático de 8 años y 7 meses de edad con disminución de los niveles de colesterol total, triglicéridos, c-LDL, lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) y apo-B, así como deficiencia de vitamina E. Un total de 3 familiares también asintomáticos presentaron niveles disminuidos de colesterol total, c-LDL y apo-B. La secuenciación del gen *APOB* demostró, tanto en el paciente como en los 3 familiares afectados, una mutación en heterocigosis en el exón número 26 (G → T). El estudio genético familiar en la HBF puede ser útil para la detección de los portadores homocigotos y la instauración de tratamiento precoz.

Palabras clave:

Dislipemia. Apolipoproteína B. Gen APOB

FAMILIAL HYPOBETALIPOPROTEINEMIA SECONDARY TO A MUTATION IN THE APOLIPOPROTEIN B GENE

Familial hypobetalipoproteinemia (FHB) is a rare genetically heterogeneous disorder provoking abnormally low serum levels of apoprotein (apo) B, total cholesterol, and low-density lipoprotein (LDL-C). Patients carrying heterozygous mutations in the *APOB* (2p24) gene are usually asymptomatic, but homozygous mutations cause clinical

disturbances as a result of intestinal fat malabsorption and fat-soluble vitamin deficiency.

We present an asymptomatic boy, aged 8 years and 7 months, with low serum levels of apo-B, total cholesterol, triglyceride, LDL-C and very low-density lipoprotein (VLDL-C), as well as vitamin E deficiency. Three asymptomatic relatives also exhibited low apo-B, total cholesterol and LDL-C levels. The *APOB* (2p24) gene was fully sequenced, demonstrating a heterozygous mutation in exon 26 (G → T) in all four members of this family. Familial genetic studies in FHB could be useful in the early detection and treatment of homozygous carriers.

Key words:

Dyslipidemia. apolipoprotein B. APOB gene.

INTRODUCCIÓN

La hipobetalipoproteinemia se define por la presencia de niveles séricos de colesterol total (CT) por debajo del percentil 5 para la edad y sexo, aproximadamente 150 mg/dl, lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), aproximadamente 70 mg/dl, y de apoproteína B (apo-B), aproximadamente 50 mg/dl¹. Estas alteraciones analíticas pueden ser secundarias a dietas vegetarianas o a diversas enfermedades como la malabsorción intestinal, patologías hepáticas, malnutrición o hipertiroidismo, entre otras. Dentro de las causas primarias, además de la hipobetalipoproteinemia familiar (HBF), debemos descartar la abetalipoproteinemia causada por mutaciones en el gen de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP), que se encarga de transferir lípidos a la apo-B (4q22-q24), dotándola de la conformación adecuada para la formación de lipoproteínas².

Correspondencia: Dra. M.^ªT. Muñoz Calvo.
Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: munozmaite@yahoo.es

Recibido en noviembre de 2006.
Aceptado para su publicación en enero de 2007.

TABLA 1. Parámetros lipídicos analizados en los miembros afectados

	Colesterol total (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	c-HDL (mg/dl)	c-LDL (mg/dl)	c-VLDL (mg/dl)	Apo-B (mg/dl)	Mutación
Paciente	89	5	49,3	39,1	< 5	< 35	apoB-70.48
Madre	113	46,9	52,8	57,2	< 5	< 35	apoB-70.48
Tía materna	109	39	53	49,5	6	< 35	apoB-70.48
Abuela materna	130	49	52	68	9	< 35	apoB-70.48

c-HDL: lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; Apo-B: apolipoproteína B.

La HBF es una alteración que se hereda con un patrón heterogéneo, en la que los portadores heterocigotos son asintomáticos y presentan concentraciones circulantes de apo-B y c-LDL por debajo de la normalidad, por lo que pueden estar protegidos, en cierto modo, frente a la aterosclerosis y sus complicaciones. Los portadores homocigotos³, por el contrario, tienen gran variedad de manifestaciones clínicas^{4,5} derivadas de la absorción intestinal deficiente de grasa y de vitaminas liposolubles.

Una minoría de casos de HBF, de herencia autosómica dominante, son secundarios a mutaciones en el gen *APOB*^{1,2,6} (2p24), que dan origen a la traducción de una apo-B anómala que altera la síntesis de las lipoproteínas que la contienen. En estos casos, para llegar al diagnóstico definitivo es necesario realizar la secuenciación del gen *APOB*^{7,8}.

Se presenta el caso de una familia con cuatro miembros afectados de HBF debido a una mutación en heterocigosis en el gen *APOB*.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 8 años y 7 meses de edad remitido para estudio por el hallazgo casual de concentraciones plasmáticas de CT, c-LDL y triglicéridos (TG) disminuidas.

Entre los antecedentes familiares destacaban la presencia en madre, abuela y tía materna de hipocolesterolemia, con 2 hermanos sanos y con cifras normales de CT y TG. El resto de antecedentes familiares carecían de interés.

En la exploración física presentaba buen estado general, hábito asténico, buena coloración de piel y mucosas, peso de 24,3 kg (P₂₅) y talla de 132,6 cm (P₇₅). Abdomen blando, depresible, sin masas ni visceromegalias palpables, soplo sistólico de características funcionales. Genitales externos masculinos normales, testes en bolsas de 2 ml de Prader; estadio puberal I de Tanner. Resto de la exploración normal.

Los análisis realizados mostraron un CT de 89 mg/dl (v.n. 120-220 mg/dl), TG: 3 mg/dl (v.n. 25-115 mg/dl), c-LDL: 39,1 mg/dl (v.n. 60-130 mg/dl), lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) < 5 mg/dl (v.n. 5-23 mg/dl) y apo-B < 35 mg/dl (v.n. 30-100 mg/dl), con lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) de 49,3 mg/dl (v.n. 35-65 mg/dl). Los niveles de vitamina E fueron < 4,9 mg/l (v.n. 4,9-2 mg/l).

El resto de los valores analíticos, incluyendo vitamina A, se encontraron dentro de límites normales.

En los estudios realizados a la madre, abuela y tía materna, se observó hipocolesterolemia con cifras de TG normales (tabla 1). En el resto de miembros de la familia, incluidos padre y hermanos del paciente, no se encontraron alteraciones del lipidograma.

La secuenciación del gen *APOB* del paciente y sus familiares descubrió la existencia tanto en él como en la madre, abuela y tía materna, de una mutación (G → T) en el exón 26. Esta sustitución convierte el codón GAA (que codifica ácido glutámico) en posición 3198 en un "stop codon" (TAA). Esta mutación sin sentido conduce a la formación de una apo-B truncada de 3.197 aminoácidos que determina la formación de una proteína correspondiente al 70,48% de la Apo B 100 madura (4.536 aminoácidos). Todos ellos presentaban la mutación en heterocigosis y se encontraban asintomáticos.

El paciente permanece asintomático y sólo recibe tratamiento con suplementos de vitaminas E.

DISCUSIÓN

Nuestro caso presenta disminución de los niveles de CT, TG, c-LDL, c-VLDL y apo-B, así como deficiencia de vitamina E. Así mismo, los familiares afectados muestran hipocolesterolemia y descenso de apo-B con cifras normales de TG y vitamina E, sin síntomas asociados.

Los pacientes heterocigotos, en general, no precisan un tratamiento específico⁹, salvo suplementos de vitamina A y E en caso de deficiencia, como en nuestro caso índice, para prevenir las posibles alteraciones neurológicas^{10,11}.

En los portadores homocigotos las manifestaciones clínicas^{12,13} son heterogéneas y de diversa severidad, pudiendo dar origen a un cuadro clínico similar al de la abetalipoproteinemia congénita o enfermedad de Basen-Kornzweig. Puede existir malabsorción de grasas y déficit de vitaminas liposolubles (principalmente A y E) por acumulación de TG en el enterocito, que no se absorben adecuadamente al no formarse los quilomicrones. Todo ello produce acantocitosis, síntomas neurológicos (vértigos, migraña y ataxia, entre otros) y degeneración retiniana, debidas al déficit de vitamina E, cuyo

transporte en plasma requiere apo-B. En estos casos es fundamental la instauración de un tratamiento precoz con aporte de vitaminas A y E y reducción de la ingesta de grasa.

Debido a todas las posibles complicaciones descritas asociadas a las formas homocigotas, consideramos de gran importancia el estudio genético familiar en los pacientes y sus familiares^{14,15}. En el caso que describimos se descartó la existencia de formas homocigotas, y dicho estudio permitió realizar consejo genético a los miembros afectados de esta familia.

Hay descritas múltiples alteraciones moleculares que dan origen a HBF. Esta entidad se ha visto asociada a mutaciones tanto en el cromosoma 2 como en el 3, existiendo familias en las que no se detectan alteraciones en ninguno de estos 2 cromosomas¹⁴. Hay también diferentes mutaciones descritas en el gen de la Apo-B, en nuestro caso se trata de la denominada apoB-70.48 (que da origen a una proteína correspondiente al 70,48% de la Apo B 100 madura)⁸. La denominada apoB-38.7, por otra parte, se asocia a un cuadro de hipobetalipoproteinemia severo, diabetes mellitus tipo 2 y calcificaciones arteriales.

Debido a la infrecuencia de esta enfermedad y a su probable infradiagnóstico en los sujetos asintomáticos, el interés de nuestro caso se centra en la realización de estudio genético de esta familia, demostrándose la existencia de una misma mutación en todos los miembros afectados de forma heterocigota.

Agradecimientos

Al Prof. S Calandra, de la Universidad de Módena & Reggio Emilia (Italia) por la realización del estudio molecular de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: A review. *J Lipid Res.* 2003;44:878-83.
- Andersen GE, Brokhattingen K, Lotus P. Familial hypobetalipoproteinemia in nine children diagnosed as the result of cord blood screening for hypolipoproteinaemia in 1000 Danish newborns. *Arch Dis Child.* 1979;54:691-4.
- Fredrickson DS, Goto AM, Levy RI. Familial lipoprotein (abeta-lipoproteinaemia, hypobetalipoproteinaemia and Tangier disease). En: Stanbury JB, Wyngarden JB, Fredrickson DS, editors. *Metabolic basis of inherited disease.* 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill; 1972.
- Sankatsing RR, Fouchier SW, De Haan S, Hutten BA, De Groot E, Kastelein JJ, et al. Hepatic and cardiovascular consequences of familial hypobetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1979-84.
- Schonfeld G, Lin X, Yue P. Familial hypobetalipoproteinemia: Genetics and metabolism. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:1372-8.
- Ohashi K, Ishibashi S, Yamamoto M, Oruga J, Yakazi Y, Yukawa S, et al. A truncated species of apolipoprotein B (B-38.7) in a patient with homozygous hypobetalipoproteinemia associated with diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1330-4.
- Di Leo E, Lancellotti S, Penacchioni JY, Cefalu AB, Averna M, Pisciotta L, et al. Mutations in MTP gene in abeta-and hypobeta-lipoproteinemia. *Atherosclerosis.* 2005;180:311-8.
- Whitfield AJ, Barrett PH, Van Bockxmeer FM, Burnett JR. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clin Chem.* 2004;50:1725-32.
- Diego Núñez MA, Cortijo González C. Hipobetalipoproteinemia familiar. Descripción de una familia y revisión de las aportaciones españolas. *An Esp Pediatr.* 2002;56:64-7.
- Muñoz Torres M, Cano Romera A, Domínguez S, Cano Parra MD, Lobón JA, Escobar Jiménez F. Hipobetalipoproteinemia familiar: descripción de una forma heterocigota con importantes alteraciones bioquímicas. *Rev Clin Esp.* 1991;188:81-2.
- Ogata H, Akagi K, Baba M, Nagamatsu A, Suzuki N, Nomiyama K, et al. Fatty liver in a case with heterozygous familial hypobetalipoproteinemia. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:339-42.
- García Martín M, Vázquez Rico I, Infantes Ocaña MA, Sierra Rodríguez J, Conde García J, Prados Madrona D, et al. Hipobetalipoproteinemia familiar. *An Esp Pediatr.* 1994;40:63-6.
- Linton MF, Farese RV Jr, Young SG. Familial hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res.* 1993;34:521-41.
- Chen Z, Fitzgerald RL, Li G, Davidson NO, Schonfeld G. Hepatic secretion of apo-100 is impaired in hypobetalipoproteinemia mice with an apoB-38.9-specifying allele. *J Lipid Res.* 2004;45:155-63.
- Veniant MM, Kim E, McCormick S, Boren J, Nielsen LB, Raabe M, et al. Insights into apolipoprotein B biology from transgenic and gene-targeted mice. *J Nutr.* 1999;129 Suppl 2:451-5.