

Hipobetalipoproteinemia familiar

M. Gassó de Campos^a, B. Espín Jaime^b, J. Gómez Arias^c, R. Rodríguez García^a,
M.ªV. Camacho Reina^a, F. Gámez Contreras^a y F. González Rivera^b

Servicios de ^aAnálisis Clínicos, ^bPediatría y ^cObstetricia. Complejo Hospitalario de Jaén. España.

Se presenta el caso de una paciente de 5 meses, de padres consanguíneos y prematura de 28 semanas de gestación, con signos de distensión abdominal intermitentes que se acompañaban de incremento de las regurgitaciones y de vómitos tras las tomas y cuyas importantes alteraciones bioquímicas (niveles descendidos de triglicéridos, colesterol, vitamina A y ausencia de apolipoproteína B y vitamina E) permitieron establecer el diagnóstico de hipobetalipoproteinemia homocigoto, por estudios genéticos posteriores.

Palabras claves:

Hipobetalipoproteinemia. Dislipemia primaria. Déficit de vitamina E y vitamina A. Déficit de vitaminas liposolubles. Acanthocitosis. Esteatorrea. Malabsorción. Déficit de apolipoproteína B.

FAMILIAL HYPOBETALIPOPROTEINEMIA

We present the case of a 5-month-old girl, with consanguineous parents, who was born at 28 weeks of gestation and who showed intermittent signs of abdominal distension accompanied by increased regurgitation and vomiting after food intake. Significant biochemical alterations (reduced levels of triglycerides, cholesterol, and vitamin A and absence of apolipoprotein B and vitamin E) led to the diagnosis of homozygous hypobetalipoproteinemia, which was subsequently confirmed by genetic studies.

Key words:

Hypobetalipoproteinemia. Primary dyslipemia. Vitamin E and Vitamin A deficiency. Liposoluble vitamin deficiency. Acanthocytosis. Steatorrhea. Malabsorption. Apolipoprotein B deficiency.

INTRODUCCIÓN

Las dislipoproteinemias primarias¹ son un conjunto de enfermedades congénitas que se presentan con una frecuencia en la población general de 0,05-0,1%². La detec-

ción de una dislipemia en el recién nacido no resulta sencilla, puesto que la mayoría de ellas se expresan en la edad adulta.

La hipobetalipoproteinemia familiar³ es una dislipemia poco frecuente, de incidencia mayor en la mujer y más en la raza judía. Fue descrita por primera vez en 1960 por Salt et al⁴, y es motivada por la falta de apolipoproteína B (apoB), proteína indispensable para la formación de los quilomicrones. La imposibilidad de fabricarlos conduce a la acumulación de triglicéridos en el enterocito, y puesto que su entrada dentro del lumen intestinal es un proceso de gradiente, esta acumulación de grasa lo impide, lo cual conlleva el desarrollo de un síndrome de malabsorción intestinal (SMAI), con incapacidad para transportar ácidos grasos de cadena larga, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y muy baja densidad (VLDL), así como la mayoría de las vitaminas liposolubles (K, A, E), desde la luz intestinal. Igualmente, se produce incapacidad para transportar los triglicéridos de síntesis hepática, apareciendo esteatosis hepática.

Estudios recientes han demostrado que la hipobetalipoproteinemia está causada por una gran cantidad de mutaciones en el gen *apoB*⁵. Es una dislipemia autosómica dominante, por lo que los heterocigotos sólo poseen una copia del alelo mutante, son asintomáticos y presentan concentraciones de colesterol LDL (c-LDL) y apoB entre un cuarto y un medio de los observados en sujetos normales. Debido a estos bajos niveles, los heterocigotos pueden estar protegidos frente al desarrollo de aterosclerosis⁶. Sin embargo, los homocigotos, que poseen dos alelos mutantes de apoB, tienen cifras extremadamente bajas de c-LDL, y presentan una gran variedad de manifestaciones clínicas. Para establecer el diagnóstico deben excluirse las formas secundarias que pueden acompañar a otras enfermedades y debe detectarse la anomalía en un familiar en primer grado⁷.

Correspondencia: Dra. M. Gassó de Campos.
Federico del Castillo, 8-5E. 23007 Jaén. España.
Correo electrónico: mgasso@supercable.es

Recibido en octubre de 2002.

Aceptado para su publicación en marzo de 2003.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 5 meses, de padres sanos, consanguíneos (primeros hermanos), con tres hermanos sanos. Abuelos paternos fallecidos, abuelos maternos sanos. La paciente ingresó por un cuadro de vómitos y regurgitaciones tras las tomas, presentando episodios de distensión abdominal intermitentes, que se acompañaban de incremento de regurgitaciones y vómitos, desde el nacimiento según la familia, dificultad para realizar deposiciones de forma espontánea. Entre los antecedentes personales destacaba, que fue un parto por cesárea urgente por desprendimiento de placenta a la edad gestacional de 28 semanas, el embarazo fue controlado en Francia. Peso al nacimiento de 950 g. Fue ingresada durante 2 meses en neonatos, sin que aporte ningún informe de su hospitalización. Ingreso hospitalario con 3 meses por dificultad respiratoria, con diagnóstico de bronquiolitis por virus respiratorio sincitial negativo, que precisó adrenalina nebulizada, oxigenoterapia y budesonida inhalada. En dicho ingreso, se detectó hipertransaminemia. Alimentación mediante fórmula de inicio antirregurgitación desde los 3 meses.

En la exploración física, la paciente presentaba aceptable estado general, escaso panículo adiposo, peso 3.600 g y longitud de 48 cm (< P₃), buena coloración de piel y mucosas. Aparato circulatorio, normal. Aparato respiratorio, buena ventilación bilateral. Abdomen blando aunque distendido, globuloso, palpándose hígado a 2 cm bajo el reborde costal. Hernia umbilical. El resto de la exploración fue normal: fontanela permeable normotensa, fijaba la mirada, buena conexión con el medio y reflejos normales.

Se realizó estudio digestivo para descartar un megacolon agangliónico, realizándose las siguientes exploraciones:

1. *Estudio radiológico.* Se realizó tránsito digestivo superior que no mostró alteraciones relevantes, aunque existía un discreto enlentecimiento en el vaciamiento gástrico.

Enema opaco: se apreciaba una zona de estrechez a nivel del recto-sigma que se distendía sin dificultad al aumentar el paso del contraste. Manometría anal: normal, que descartó enfermedad de Hirschsprung. La ecografía hepatobiliar y/o pancreática no se observan alteraciones destacables. Estudio de fondo de ojo: normal.

2. *Estudio bioquímico.* Bioquímica de orina dentro de la normalidad. En suero: PCR, estudio de coagulación, serología TORCH, marcadores hepáticos, VIH, alfa-1-antitripsina, normales. Destacan un aumento de FA: 1.100 U (VN, 0-1000), discreta elevación de GOT: 63 U (VN, 0-38) y GPT, 73 U (VN, 10-50) y disminución de los niveles de colesterol: 31 mg/dl (VN, 100-220); triglicéridos, 1 mg/dl (VN, 70-200); c-HDL, 29 mg/dl (VN, 35-55); c-LDL, 4 mg/dl (VN, 150-190); apolipoproteína A-1, 54 mg/dl (VN, 110-160); apolipoproteína B, 1 mg/dl (VN, 70-130); lipoproteína (a), normal (tabla 1). En el lipidograma se observa ausencia de betalipoproteína y disminución importante de prebetalipoproteína (tabla 2) (fig. 1). El estudio de vitamina A (retinol) en suero (HPLC): 0,18 µg/ml (VN, 0,25-0,45). Vitamina E (alfatocoferol) en suero (HPLC): no detectable (VN, 3-15 µg/ml). En la morfología de los hematíes destacaba un 60% de acantocitos (fig. 2). Hemograma: anemia normocítica normocrómica (hemoglobina, 9,4 g/dl; VCM, 95 fl; RDW, 18%), serie blanca y plaquetaria normal. A la vista de los resultados anteriores se realizó un diagnóstico inicial de abeta/hipobetalipoproteinemia procediéndose a los estudios siguientes:

a) *Estudio genético.* Se realizó la mutación X-/X- del gen de la apoB con la enzima de restricción Xba-I. El resultado fue la presencia de homocigosidad para la mutación 2.2. El padre es heterocigoto 1.2 y la madre es heterocigota 1.2.

b) *Estudio a la madre (perfil bioquímico, apolipoproteína A-1 y lipidograma).* Normales a excepción del hemograma: 5% de acantocitos; apolipoproteína B, 60 mg/dl y c-LDL, 59 mg/dl, discretamente descendidas, colesterol

TABLA 1. Valores séricos de los parámetros analizados

	Colesterol T (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	c-HDL (mg/dl)	c-LDL (mg/dl)	CT/c-HDL (mg/dl)	ApoA1 (mg/dl)	ApoB (mg/dl)	Lp(a) (mg/dl)
Niña	29	7	24	4	1,2	48	0	2,8
Madre	147	65	57	77	2,6	117	59	49
Padre	190	74	47	128	4	103	108	7,7

TABLA 2. Valores del lipidograma en la paciente y padres

	Quilomicrones (%)	Betalipoproteína (%)	Prebetalipoproteína (%)	Alfalipoproteína (%)
Paciente	0	0,8	16,9	82,3
Madre	0	32,6	22,3	45,1
Padre	0	40,4	18,4	41,2

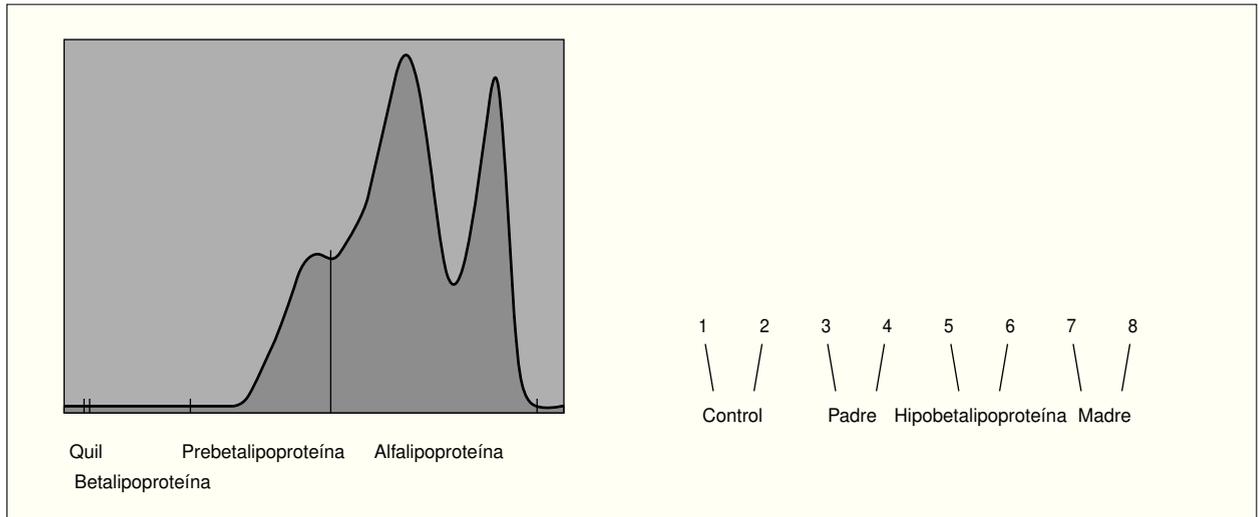


Figura 1. Representación de las lipoproteínas-lipidograma.

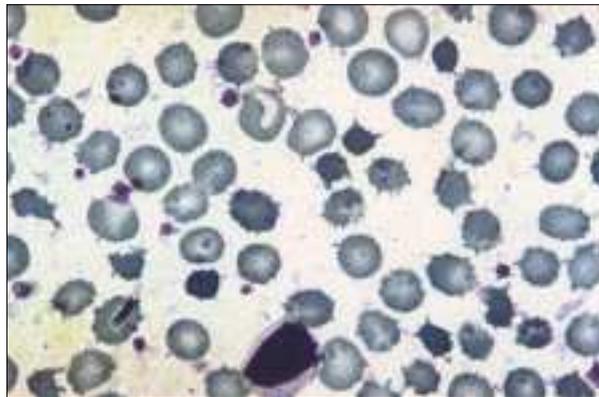


Figura 2. Examen hematológico. Presencia de acantocitos en la paciente.

y triglicéridos normales. Estudio al padre (hemograma, perfil bioquímico, apolipoproteínas, lipidograma) normal, salvo GGT (70 U/l), GPT (76 U/l) y GOT (72 U/l).

Ante el diagnóstico probable de hipobetalipoproteinemia se inició tratamiento con primera alimentación: fórmula especial con aporte graso preferentemente en forma MCT. Segundo aporte de vitaminas: se inició en dosis altas: Auxina E[®], 200 mg (100 mg/kg/día oral); Biominol[®] A (ampollas: 10.000-25.000 U/día vía oral). Vitamina D₃: 6 gotas vía oral cada 24 h. Konaktion[®], 5 mg cada semana.

La evolución clínica después del tratamiento fue de mejoría desde el punto de vista digestivo, de la distensión abdominal, regurgitaciones y deposiciones, aumentando la curva ponderal y, de forma secundaria, mejoría respiratoria.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una lactante de 5 meses de edad, sin antecedentes familiares de interés, padres con-

sanguíneos, prematura de 28 semanas de gestación, que presenta en la exploración distensión abdominal muy llamativa y dadas las alteraciones en el lipidograma, la existencia de acantocitosis y las cifras indetectables de apoB, triglicéridos y vitamina E, se realizó el diagnóstico inicial de abetalipoproteinemia⁸. Realizado el estudio genético, la mutación X-/X- del gen de la apoB con la enzima de restricción Xba-I la niña presenta una homocigotidad para la mutación:2.2. El padre es heterocigoto:1.2 y la madre es heterocigota:1.2. Parece muy probable el diagnóstico de hipobetalipoproteinemia homocigota, aunque para llegar al diagnóstico genético definitivo se necesitaría hacer una secuenciación del gen completo, no siendo posible por el alto coste. Debido a la corta edad de la paciente, y al estado nutricional, se decide esperar para realizar biopsia intestinal para estudio de las vellosidades intestino delgado y acumulaciones de grasa en enterocitos (datos propios de esta enfermedad).

Este cuadro al nacimiento, no presenta anomalías, pero ya en la primera infancia⁹ aparece distensión abdominal y esteatorrea y se confunden a veces con la enfermedad celíaca, pero a diferencia de ésta, no mejora con la dieta exenta de gluten. Alrededor de los 5 años suelen presentar signos de neuropatía desmielinizante (ataxia, cansancio muscular y síntomas neurológicos), retinitis pigmentosa, por falta de tocoferol, dando lugar al síndrome de Bassenw-Kornzweig, que en la adolescencia puede complicarse con degeneración retiniana, y en los casos graves pueden conducir a la ceguera. El déficit importante de vitamina E, cuyo metabolismo está seriamente alterado, al requerir apoB para su transporte plasmático, protagoniza casi todos los síntomas clínicos importantes, especialmente los del sistema nervioso y la retina^{10,11}. Igualmente es característica la presencia de acantocitosis (eritrocitos deformados), como consecuencia de la acción sobre éstos de la enzima LCAT (leciti-

na-colesterol-acil-transferasa). En la abetalipoproteinemia, la falta de lipoproteínas sobre las que actuar la LCAT hace que se utilicen los eritrocitos como donadores de fosfolípidos y colesterol. La pérdida de estos elementos superficiales origina las alteraciones de la membrana típicas de los acantocitos¹².

Estudios recientes han demostrado que está producida por una gran variedad de mutaciones en el gen de la apoB¹³, siendo una dislipemia autosómica recesiva, cuyo conocimiento ha sido de gran utilidad para conocer la fisiopatología del transporte lipídico. Los heterocigotos¹⁴, que sólo poseen una copia del alelo mutante, son asintomáticos y presentan valores de c-LDL y apoB entre una cuarta parte y la mitad de los observados en sujetos normales. Sin embargo, los homocigotos, que poseen dos alelos mutantes de apoB, tienen cifras extremadamente bajas de ésta y presentan una gran variedad de manifestaciones, superponiéndose al de la abetalipoproteinemia congénita. El diagnóstico diferencial entre ambas en estos casos deberá realizarse sobre la base del distinto patrón hereditario, mientras en la primera es por mecanismo autosómico dominante, en la segunda es autosómico recesivo. Por ello, en la hipobetalipoproteinemia deben investigarse otros miembros de la familia para descubrir las formas heterocigóticas^{15,16}.

El diagnóstico en un recién nacido sólo es aconsejable en el caso de que el padre y la madre sean heterocigotos, puesto que en este caso cabe la posibilidad de que el niño presente una hipobetalipoproteinemia homocigota. La forma de diagnóstico aconsejable sería caracterizar en primer lugar las mutaciones del gen de la apoB en ambos progenitores y, una vez caracterizados, averiguar si el niño ha heredado los dos alelos defectuosos por técnicas de análisis del material genético del ADN.

Es posible lograr la desaparición o atenuación de los síntomas, suprimiendo o reduciendo la ingesta grasa. El aporte lácteo deberá realizarse a partir de ahora con una fórmula cuyo componente graso sea escaso en ácidos grasos de cadena larga y rico en triglicéridos de cadena media. Además, precisará de forma continuada de tratamiento con vitaminas liposolubles, encaminado a retrasar la afectación neurológica y oftalmológica características de la enfermedad. La combinación oral de vitamina A y E iniciada antes de los 2 años de edad puede atenuar la degeneración grave de la retina, que se asocia con el cuadro de abeta e hipobetalipoproteína homocigoto^{17,18}.

El interés de nuestro estudio radica por un lado, en la rareza de la enfermedad, ya que existen pocos casos publicados en la literatura médica y, por otro, destacar que la rapidez en su identificación y diagnóstico permite instaurar precozmente una dieta adecuada, retrasando todo lo posible las manifestaciones clínicas, como ocurrió en este caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aandersen GE, Brokhattingen K, Lotus P. Familial hypobetalipoproteinemia in nine children diagnosed as the result of cord blood screening for hypolipoproteinemia in 1000 Danish newborns. *Arch Dis Child* 1979;54:691-4.
2. Beaudet A, Scriver CL, Sly W. Genetic and biochemistry of variant human phenotypes. En: Scriver CL, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1989; p. 3-54.
3. Fredrickson DS, Goto AM, Levy RI. Familial lipoprotein (abeta-lipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia and Tangier disease). En: Stanbury JB, Wyngarden JB, Fredrickson DS, editors. *Metabolic basis of inherited disease*. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1972.
4. Salt HB, Wolff OH, Lloyd JK, Fosbrooke AS, Cameron AH, y Hubbe DV. On having no betalipoprotein: A syndrome comprising abetalipoproteinemia, acanthocytosis, and steatorrhea. *Lancet* 1960;2:325.
5. Young SG, Hubi ST, Smith RS, Snyder SM, Terdiman JF. Familial hypobetalipoproteinemia caused by a mutation in the apolipoprotein B gene that results in a truncated species of apolipoprotein B. *J Clin Invest* 1990;85:933-42.
6. Glueck CJ, Gartside P, Fallat RW, Sielski J, Steiner PM. Longevity syndromes: Familial hypobeta and familial hyperalphalipoproteinemia. *J Lab Clin Med* 1976;88:941-57.
7. Herber PN, Gotto AM, Fredrickson DS. Familial lipoprotein deficiency. *The Metabolic Basis of Inherited disease*. New York: Mc Graw-Hill, 1978.
8. Triantafyllidis JK, Kottaras G, Sgourous S, Cheracakis P, Driva G, Konstantellou E, et al. A-beta-lipoproteinemia: Clinical and laboratory features, therapeutic manipulations, and follow-up study of three members of a Greek family. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:207-11.
9. Roma E, Klontza D, Kairis M, Pangalis A, Karpouzias J, Matsaniotis N. Familial hypobetalipoproteinemia. *Helv Paediatr Acta* 1984;39:145-51.
10. Muller DPR, Lloyd JK. Effect of large doses of vitamin E on the neurological sequelae of patient with Abetalipoproteinemia. *Ann N Y Acad Sci* 1982;398:133-44.
11. Rader DJ, Brewer HB JR. Abetalipoproteinemia. New insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. *JAMA* 1993;270:865.
12. Bassen FA, Kornzweig AL. Malformations erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood* 1950;5:381-7.
13. Breslow JL. Apolipoprotein genetic variation and human disease. *Phystol Rev* 1988;68:85-132.
14. 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;188/2:81-2.
15. Herber PN, Gotto AM, Fredrickson DS. Familial lipoprotein deficiency. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, editors. *Metabolic basis of inherited disease*. New York: Mc Graw-Hill, 1978.
16. Linton MF, Forese RV Jr, Young SG. Familial Hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1993;34:521.
17. Chowers I, Banin E, Merin S, Cooper M, Granot E. Long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia patients. *Eye* 2001;15(Pt4):525-30.
18. Cottrill C, Glueck C, Leuba V, Millett F, Puppione D, Brown WB. Familial homozygous hypobetalipoproteinemia. *Metabolism* 1974;23:779.