

# Hipobetalipoproteinemia familiar. Descripción de una familia y revisión de las aportaciones españolas

M.A. Diego Núñez y C. Cortijo González

Unidad de Pediatría. Centro de Salud Pintor Oliva. Palencia.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 64-67)

La hipobetalipoproteinemia familiar (HBLF) es un trastorno infrecuente del metabolismo lipídico, transmitido con carácter autosómico codominante, caracterizado por valores anormalmente bajos de apoproteína B (Apo-B), betalipoproteínas y colesterol (total y LDL). Los sujetos heterocigotos suelen ser asintomáticos, mientras que los homocigotos son clínicamente similares a los pacientes afectados de abetalipoproteinemia. Se presenta el caso de una familia española de etnia gitana con cuatro miembros heterocigotos, destacando que tanto el caso índice como su madre mostraban acantocitosis. Se proporciona consejo genético a los heterocigotos, dada la alta consanguinidad familiar entre primos, a fin de prevenir la aparición de HBLF homocigota entre los descendientes. Se revisan otras cuatro familias españolas con HBLF anteriormente publicadas.

## Palabras clave:

*Hipobetalipoproteinemia. Hipocolesterolemia. Apolipoproteína B.*

## FAMILIAL HYPOBETALIPOPROTEINEMIA: REPORT OF A FAMILY AND REVIEW OF SPANISH CONTRIBUTIONS

Familial hypobetalipoproteinemia (FHBL) is a rare autosomal codominant disorder of lipoprotein metabolism characterized by low levels of apoprotein B, beta-lipoproteins, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol. The heterozygous condition is normally asymptomatic whereas homozygotes are clinically indistinguishable from patients with abetalipoproteinemia. We report a Spanish gypsy family with four heterozygous members. Both the propositus and her mother presented acanthocytosis. Given the high degree of familial consanguinity between cousins, the heterozygous members were given genetic counselling to prevent homozygote descendants of heterozygotes. We review a further four previously reported Spanish families with FHBL.

## Key words:

*Hypobetalipoproteinemia. Hypocholesterolemia. Apolipoprotein B.*

## INTRODUCCIÓN

La hipobetalipoproteinemia familiar (HBLF) es un trastorno genético infrecuente<sup>1,2</sup> transmitido según un patrón autosómico codominante o intermedio, producido por una gran variedad de mutaciones en el gen de la apoproteína B (Apo-B) que originan formas truncadas de ésta<sup>3</sup>. El cuadro metabólico resultante determina concentraciones anormalmente bajas en plasma de Apo-B y colesterol LDL –entre una cuarta parte y la mitad de los valores normales en los heterocigotos y extremadamente bajos en los homocigotos y heterocigotos mixtos– junto con niveles normales de colesterol HDL<sup>1</sup>.

Clínicamente, los sujetos heterocigotos suelen ser asintomáticos, mientras que los homocigotos presentan un cuadro clínico similar al de la abetalipoproteinemia congénita o enfermedad de Bassen-Kornzweig.

En España la primera descripción data de 1980<sup>4</sup>, habiéndose publicado hasta el momento otras tres familias afectadas<sup>5-7</sup>. Se presenta el caso de una familia española de etnia gitana en la que varios miembros están afectados de HBLF heterocigota y algunos padecen otros trastornos asociados. Dado el alto grado de consanguinidad en la familia que se describe resulta imprescindible proporcionar consejo genético a sus miembros con el fin de prevenir la aparición de formas homocigotas.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trataba de una niña de etnia gitana de 4 años y 10 meses de edad que acudió a consulta por palidez cutánea en las últimas semanas, después de haber padecido varicela. Su peso era de 17,1 kg (P<sub>25-50</sub>), la talla de 109 cm (P<sub>75</sub>) (el

**Correspondencia:** Dr. M.A. Diego Núñez.  
Mochingo 1, bloque 3, 2º J. 29010 Málaga.  
Correo electrónico: mdiegon@nexo.es

Recibido en enero de 2001.

Aceptado para su publicación en marzo de 2001.

TABLA 1. Determinaciones de lípidos, apoproteínas y glucosa sanguíneos

Miembros	Colesterol			Triglicéridos (50-180 mg/dl)	Apo-B (V, 70-160; M, 60-150 mg/dl)	Apo-A <sub>1</sub> (V, 115-190; M, 115-220 mg/dl)	Apo-B/Apo-A <sub>1</sub> (V, 0,45-1,25; M, 0,35-1,15)	Glucosa (76-110 mg/dl)
	Total (100-240 mg/dl)*	LDL (< 180) mg/dl	HDL (> 45 mg/dl)					
II-2 M	92			72				178
II-3 M	80			153				257
II-5 V	96			54				240
III-1 V	171	117	33	103				111
III-2 M	80	15	58	33	19	102	0,19	87
III-3 M	195			61				102
IV-1 M	73	20	49	21	18	94	0,19	87
IV-2 M	92	26	63	17	25	101	0,25	87
IV-3 V	96	23	69	20	23	111	0,21	91
IV-4 V	77			17				82
IV-5 V	170	118	44	40	92	100	0,92	81

\*Las cifras entre paréntesis corresponden a los valores de referencia.

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

M: mujeres; V: varones.

peso en relación a la talla se encuentra en un P<sub>10-25</sub>). Los análisis realizados mostraron unas cifras de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL por debajo del P<sub>3</sub> para su edad<sup>8</sup> (triglicéridos, 18 mg/dl; colesterol total, 78 mg/dl; colesterol LDL, 17 mg/dl), con 57 mg/dl de colesterol HDL. El resto de los resultados se encontraban dentro de los valores de referencia (tanto en las pruebas de bioquímica sérica [glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hierro, transferrina, ferritina, bilirrubina, transaminasas, gammaglutamiltranspeptidasas] como en el hemograma [hemoglobina, hematocrito, hematíes/litro, índices hematimétricos, serie blanca y plaquetaria] y velocidad de sedimentación globular [VSG]). Unos nuevos análisis confirmaron los resultados encontrados (tabla 1) y permitieron demostrar cifras inferiores a las de referencia para las betalipoproteínas y la apolipoproteína B, con Apo-E dentro de los valores normales (tabla 2). La morfología de sangre periférica demostró acantocitosis inferior al 1%, y cifras dentro de la normalidad para otros parámetros (hormona tiroestimulante, vitaminas A, D y E en suero, inmunoglobulinas G, M y A, tiempos de trombina, protrombina y tromboplastina parcial activada). El examen de fondo de ojo se encontraba dentro de límites normales.

Los resultados de análisis similares practicados a la madre demostraban valores reducidos de Apo-B y colesterol LDL (tabla 1), y acantocitosis en el 10% de los eritrocitos en el frotis de sangre periférica. Estos datos, junto con valores normales en el padre de la niña, permitieron establecer el diagnóstico de HBLF heterocigota.

El estudio familiar mostró la existencia de otros familiares de la IV generación afectados de HBLF y de sujetos hipocolesterolemicos en la II generación (fig. 1) (tablas 1 y 2). El sujeto III-4 se negó a que se le realizaran análisis, que tampoco se pudieron completar en otros miembros de la familia (IV-4).

En los niños afectados de HBLF destacaba que la paciente IV-2 presentaba delgadez moderada (peso en rela-

ción a la talla en P<sub>10</sub>), padecía episodios de migraña con aura (mareo, náuseas, vómitos) que cursaban con parestesias y pérdida de fuerza en miembro superior izquierdo (con TC, EEG y fondo de ojo normales) y había sido intervenida de apendicitis a los 13 años. Su perfil lipídico se refleja en las tablas 1 y 2. El sujeto IV-3, además del perfil lipídico propio de la HBLF heterocigota (tablas 1 y 2), presentaba en los análisis realizados un volumen corpuscular medio (VCM) algo reducido, de 76,5 fl (valores de referencia de 80-99 fl); así como de hemoglobina corpuscular media (HCM), 26,1 pg (valores de referencia de 27-31 pg).

Los miembros afectados de hipocolesterolemia de la II generación presentaban diabetes mellitus tipo 2 asociada (fig. 1) (tabla 1), al sujeto II-5 le fue diagnosticado por el Servicio de Dermatología de referencia un pénfigo familiar benigno o enfermedad de Hailey-Hailey (que se transmite siguiendo un patrón autosómico dominante) y el miembro II-2 presentaba un hígado graso, confirmado ecográficamente, sin alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.

## DISCUSIÓN

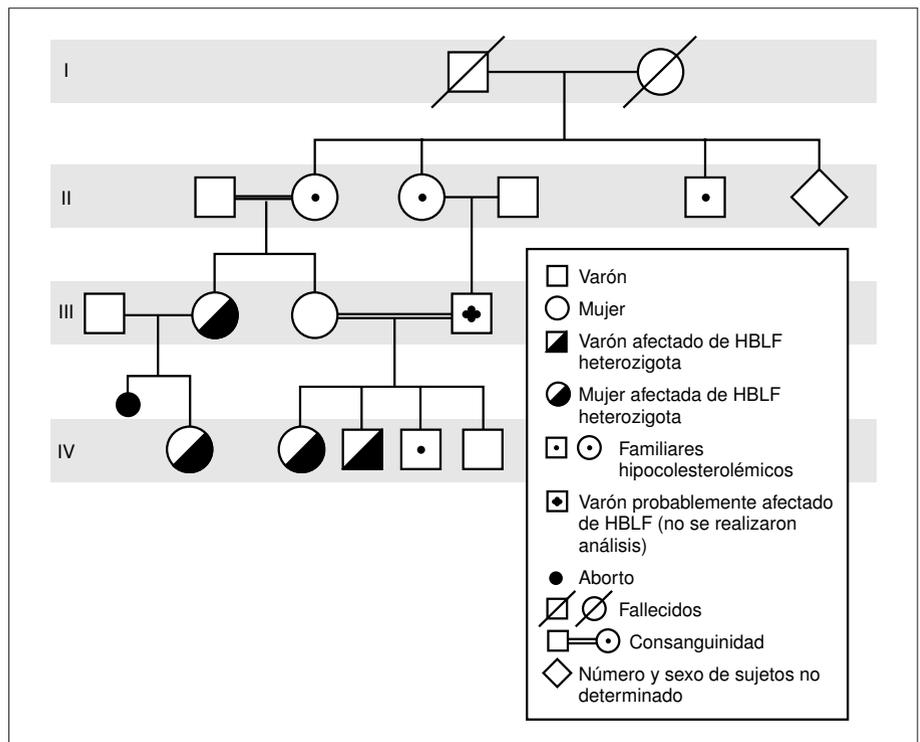
La apoproteína B contiene 4.536 aminoácidos y es el mayor componente proteico de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermedia (IDL)<sup>1</sup>. Se conocen más de 30 mutaciones del gen de la Apo-B que producen un codón de terminación prematuro que determina formas truncadas de Apo-B<sup>9</sup>, lo que se expresa como hipocolesterolemia, más en concreto con hipobetalipoproteinemia y valores bajos de colesterol LDL. Como el modo de transmisión del trastorno es autosómico codominante, los heterocigotos presentan alteraciones analíticas, aunque de menor intensidad que los homocigotos (disminución de los valores de Apo-B y colesterol LDL).

Clínicamente, los heterocigotos suelen ser asintomáticos, aunque ocasionalmente se han descrito algunas al-

**TABLA 2. Perfil lipídico de los individuos descritos en publicaciones españolas (los valores de referencia para los diversos autores aparecen en cursiva)**

Autor (año)	Sexo (edad)	Triglicéridos (mg/dl)	Colesterol			Apo-B (mg/dl)	Apo-A <sub>1</sub> (mg/dl)	Lípidos total (mg/dl)	Prealfa (%)	HDL alfa (%)	VLDL prebeta (%)	LDL beta (%)
			Total (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)							
Sierra et al (1980)		<i>35-135</i>	<i>&lt; 200</i>				<i>500-800</i>		<i>10-40</i>	<i>0-20</i>	<i>50-60</i>	
Caso índice	V (5 meses)	44	55				300		46,5	30	23,5	
Madre	M	61	130				710		38	21	40	
Rubies-Prat et al (1981)												
Caso índice	V (54 años)	38	86		45			16	36	20	28	
Hijo	V (19 años)	28	67		57			22	40	10	28	
Muñoz et al (1991)						<i>35-155</i>	<i>Apo-A</i> <i>150-300</i>		<i>23-34</i>	<i>0-21</i>	<i>48-73</i>	
Caso índice	M (19 años)	16-23	99-99	22-16	70-78	13,8	195,5		78,8	0	21,2	
Madre	M (43 años)	55	100	35	54	30,6	206,5					
García Martín et al (1994)												
Caso índice	V (6 meses)	12	17	4	11	< 3,6	32,8					
Hermano	V	15	111	32	76	15	163					
Padre	V	29	75	18	51	17	125					
Madre	M	31	80	26	48	19	123					
Tía materna	M	60	117	47	58	35	159					
Primo	V	22	93	30	58	36	133					
Prima 1	M	14	80	35	43	17	141					
Prima 2	M	21	79	20	73	17	154					
Diego (2002)		<i>50-180</i>	<i>100-240</i>	<i>&lt; 180</i>	<i>&gt; 45</i>	<i>V 70-160</i>	<i>V 115-190</i>		<i>22-46</i>	<i>1-27</i>	<i>47-71</i>	
Caso índice	M (4 años)	21	73	20	49	18	94		65	2,4	29,9	
Madre	M (29 años)	33	80	15	58	19	102		64	2,2	33,8	
Prima	M (14 años)	17	92	26	63	25	101		70,8	5,2	24	
Primo	V (11 años)	20	96	23	69	23	111		70,4	5,3	24,3	

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.  
M: mujeres; V: varones.



**TABLA 3. Hallazgos en los individuos afectados de betalipoproteinemia familiar heterocigota en las publicaciones españolas**

<p><i>Hematológicos</i> Acantocitosis constante a partir de los 18 meses de edad en el paciente descrito por Sierra et al<sup>4</sup>, inferior al 1% en la paciente IV-1 y del 10% en su madre (III-2)</p> <p><i>Desarrollo ponderostatural</i> Deficiente en el niño de 5 meses descrito por Sierra et al<sup>4</sup> (peso en relación a la altura inferior a P<sub>3</sub>), delgadez moderada en las mujeres (peso en relación a la altura en percentiles bajos): la adolescente incluida por Muñoz et al<sup>6</sup> (P<sub>10-25</sub>), la paciente IV-1 (P<sub>10-25</sub>) y su prima (IV-2: P<sub>10</sub>)</p> <p><i>Neurológicos</i> Cuadros vertiginosos en la paciente descrita por Muñoz et al<sup>6</sup> y de mareos y migraña con parestesias y pérdida de fuerza en miembro superior izquierdo en la niña IV-2</p> <p><i>Anatomopatológicos</i> La biopsia intestinal del niño descrito por Sierra et al<sup>4</sup> muestra depósitos gotulares grasos en las células epiteliales de las vellosidades</p> <p><i>Radiológicos</i> Espesor y diámetro de la cortical de los metacarpios con valores inferiores al P<sub>5</sub>, en el niño estudiado por Sierra et al<sup>4</sup></p> <p><i>Consanguinidad</i> El paciente publicado por Sierra et al<sup>4</sup> pertenece a una comunidad cerrada, aunque no existe consanguinidad, que está presente tanto en la familia descrita por García Marín et al<sup>7</sup> (que determina la homocigosidad del caso índice) como en la nuestra (uniones entre primos hermanos en diversas generaciones)</p>
--

teraciones tanto en las publicaciones españolas (tabla 3) como internacionales (acantocitosis, deficiente estado ponderostatural<sup>4,6</sup>, retinopatía<sup>10</sup>, esteatosis hepática<sup>11-15</sup>, malabsorción transitoria de grasas<sup>16</sup>, asociación con hipotiroidismo<sup>17</sup>, retraso psicomotor<sup>18</sup>, alteraciones neurológicas<sup>19</sup>, diabetes mellitus, etc.), mientras que los homocigotos y heterocigotos mixtos presentan un cuadro similar al de la abetalipoproteinemia congénita o enfermedad de Bassen-Kornzweig (esteatorrea, malabsorción grasa y de vitaminas liposolubles, ataxia, retinitis pigmentaria, acantocitosis). Se ha sugerido que la hipobetalipoproteinemia (con cifras de colesterol LDL < 70 mg/dl) se asocia con reducción de niveles de factores de riesgo hemostático y puede proteger frente a las complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular y representar un factor de longevidad (Apo-B < 60 mg/dl) y reducida morbilidad por cardiopatía isquémica<sup>20</sup>.

Dado que en la familia que se presenta la consanguinidad entre primos era muy frecuente, realizamos consejo genético para prevenir la aparición de HBLF homocigota entre los descendientes de la IV generación afectados de la forma heterocigota. En cualquier caso, la detección del trastorno (forma homocigota) en el recién nacido es posible, lo que permitiría el tratamiento precoz del mismo<sup>1</sup>, ya que los sujetos heterocigotos habitualmente no precisan una actitud terapéutica específica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pocovi M, Jiménez MD. Diagnóstico de dislipoproteinemias hereditarias en recién nacidos. *Actualidad Nutricional* 1992; 12: 31-38.
- Andersen GE, Brokhattingen K, Lous P. Familial hypobetalipoproteinemia in 9 children diagnosed as the result of cord blood screening for hypolipoproteinemia in 10.000 Danish newborns. *Arch Dis Child* 1979; 54: 691-694.
- Chapman MJ. Clasificación de las dislipoproteinemias: una puesta al día. *Anales Nestlé* 1994; 52: 1-14.
- Sierra C, Tormo R, Infante D, Trías X. Un caso de hipobetalipoproteinemia. *Rev Esp Pediatr* 1980; 36: 151-156.
- Rubies-Prat J, Masdeu S, Rueda C, Gil J. Hipobetalipoproteinemia familiar. *Rev Clin Esp* 1981; 163: 201-202.
- 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: 81-82.
- 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: 63-66.
- Elcarte López R, Villa Elízaga I, Sada Goñi J. Manual práctico para la prevención de las enfermedades cardiovasculares desde la infancia. Barcelona: Áncora, 1991; 22-30, 50-54.
- Wu J, Kim J, Li Q, Kwok PY, Cole TG, Cefalu B et al. Known mutations of apoB account for only a small minority of hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1999; 40: 955-959.
- Brosnahan DM, Kennedy SM, Converse CA, Lee WR, Hammer HM. Pathology of hereditary retinal degeneration associated with hypobetalipoproteinemia. *Ophthalmology* 1994; 101: 38-45.
- Wishingrad M, Passo B, Garcia G. Fatty liver due to heterozygous hypobetalipoproteinemia. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1106-1107.
- Tarugi P, Lonardo A, Ballarini G, Grisendi A, Pulvirenti M, Bagni A et al. Fatty liver in heterozygous hypobetalipoproteinemia caused by a novel truncated form of apolipoprotein B. *Gastroenterology* 1996; 111: 1125-1133.
- Castellano G, Garfia C, Gomez-Coronado D, Arenas J, Manzanares J, Colina F et al. Diffuse fatty liver in familial heterozygous hypobetalipoproteinemia. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 379-382.
- 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: 339-342.
- Ahmed A, Keeffe EB. Asymptomatic elevation of aminotransferase levels and fatty liver secondary to heterozygous hypobetalipoproteinemia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2598-2599.
- Levy E, Roy CC, Thibault L, Bonin A, Brochu P, Seidman EG. Variable expression of familial heterozygous hypobetalipoproteinemia: transient malabsorption during infancy. *J Lipid Res* 1994; 35: 2170-2177.
- Moriyama K, Takada Y, Araki K, Matsunaga A, Sasaki J, Arakawa K. Familial hypobetalipoproteinemia associated with hypothyroidism. *Intern Med* 1995; 34: 879-882.
- Brown BJ, Lewis LA, Mercer RD. Familial hypobetalipoproteinemia: report of a case with psychomotor retardation. *Pediatrics* 1974; 54: 111-113.
- Andersen GE, Trojaborg W, Lou HC. A clinical and neurophysiological investigation of a Danish kindred with heterozygous familial hypobetalipoproteinemia. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 155-159.
- Welty FK, Mittleman MA, Wilson PW, Sutherland PA, Matheny TH, Lipinska I et al. Hypobetalipoproteinemia is associated with low levels of homeostatic risk factors in the Framingham offspring population. *Circulation* 1997; 95: 825-830.