

PERSPECTIVAS EN MEDICINA

ASPECTOS GENETICOS DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS *

MARIO GONZÁLEZ-RAMOS †
MARIO GONZÁLEZ Y RIVERA

Recientemente Page¹ al referirse a las drogas que afectan el metabolismo de los lípidos, al mosaico aterogénico y trombogénico, expresó lo siguiente: "Mis problemas comenzaron hace cuatro años. Después de haber pasado decenios diciéndole a mis pacientes y a los médicos la manera de prevenir un ataque cardiaco, olvidé mis propios consejos y como consecuencia de este olvido recibí el pago correspondiente. Me encontraba presidiendo —continúa diciendo Page— la última sesión de "The National Diet-Heart" en Chicago; la reunión había sido agotadora, habíamos tratado de ofrecer como conclusión un informe concreto que al menos fuera diferente al monstruo bicéfalo de las lipoproteínas. Al final estaba exhausto; ello no obstante, corrí hacia el aeropuerto, sólo para encontrar que todos los vuelos habían sido cancelados por mal tiempo. En lugar de aceptar el hecho filosóficamente,

* Trabajo presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 14 de marzo de 1973.

† Académico numerario. Hospital Infantil de México.

decidí, como millares de otros viajeros, encontrar un medio para trasladarme a casa, lo que logré nueve horas después. El día siguiente fue extraordinariamente húmedo y cálido, pero ello no me hizo desistir de jugar tres partidos de tenis, "que me harían sentir mejor". Aprovecho para señalar que mi centro de la sed es muy particular, ya que nunca me siento sediento inmediatamente después de haber perdido líquidos sino hasta la sexta u octava hora. Fue justamente seis horas después del último partido de tenis cuando sufrí el infarto. . . " Más adelante señala: "He aquí los hechos que considero importantes en relación con mi ataque cardíaco: 1) Desde hacía varios años mi colesterol sanguíneo fluctuaba alrededor de 300 mg., con una elevación moderada de la fracción pre-beta. 2) Mi padre, que durante toda su vida había sido un gran bebedor de leche no descremada, murió a los 66 años con una extensa aterosclerosis. 3) Yo era un atleta de "fin de semana", que 4) disfrutaba con mi "fatiga emocional crónica". 5) El episodio de Chicago debe haber movilizado grandes cantidades de catecolaminas y de ácidos grasos, máxime que en la última reunión no había comido nada. 6) La sudación durante los partidos de tenis debe haber provocado importante deshidratación y hemoconcentración, las cuales no se corrigieron, puesto que no ingerí líquidos. 7) El grado de adhesividad de mis plaquetas las debió haber pegado. 8) Hacía tiempo que fumaba más de la cuenta. . . Fue pues ese conglomerado de mecanismos, potencialmente aterógenos y trombógenos, el responsable de mi trastorno" . . . Hasta aquí ha hablado Page con su gran autoridad en estas cuestiones.

Sirva este relato como introducción a este trabajo sobre los aspectos genéticos de las hiperlipoproteinemias, no tan sólo porque éstas forman parte del mosaico aterógeno y trombógeno, sino porque conociendo el modo de transmisión hereditaria de las mismas será posible impartir un consejo genético oportuno. Como lo han señalado Kannel y Dawber,² al considerar "la aterosclerosis como un problema pediátrico", creemos que la única manera de reducir su incidencia es atacando sus precursores constitucionales y ambientales mucho tiempo antes de que la sintomatología y la signología se instalen.

Fredrickson y colaboradores³⁻⁸ han puesto orden dentro del caos que existía en relación con el metabolismo de los lípidos, al clasificar las hiperlipoproteinemias en seis grupos que se nombran con los números romanos del I al V, en la siguiente forma: hiperlipoproteinemia tipo I, tipo IIa, tipo IIb, tipo III, tipo IV y tipo V. Es muy probable, como estos autores lo han señalado, que existan, debido a la heterogeneidad genética, otros fenotipos que al conocerse completarán este capítulo de la patología humana. Recordemos, mientras tanto, que la heterogeneidad genética aclara el por qué del viejo aforismo médico que expresa que: "En clínica no hay enfermedad sino enfermos".

En un estudio que está llevando a cabo uno de los autores,⁹ y cuya primera comunicación fue presentada en el III Congreso Nacional de Cirugía Cardiovascular y VII Congreso Nacional de Cardiología, se ha determinado hasta la fecha, siguiendo los principios propuestos por Fredrickson y su grupo, el fenotipo lipoproteico en 434 adultos de ambos sexos (273

hombres y 161 mujeres) que fueron enviados por diferentes especialistas a revisión clínica general, o porque presentaban cifras elevadas de colesterol sanguíneo, o por haberse encontrado casos de aterosclerosis entre sus familiares consanguíneos. Los resultados se resumen en el cuadro 1.

Del análisis de este cuadro destacan los hechos siguientes:

1º La rareza en nuestros casos de hiperlipoproteinemia tipos I, III y V, y la extraordinaria frecuencia de las hiperlipoproteinemias tipos IIa, IIb y IV. Estos dos hechos, sin embargo, no parecen ser debidos a razones étnicas ya que concuerdan con los hallazgos de otros autores que han trabajado en otros grupos raciales. 2º El alto número de fenotipos lipoproteicos no clasificables (18.2 por ciento) se explica por: a) la falta de alcance de los métodos empleados; b) sugiere, como ya antes se dijo, la existencia de otras formas de hiperlipoproteinemia, explicables por la heterogeneidad genéti-

Cuadro 1 Fenotipo lipoproteico de 434 adultos estudiados por diversas causas

	Número	Porciento
Fenotipo lipoproteico normal	168	38.7
Hiperlipoproteinemia tipo I	0	0.0
Hiperlipoproteinemia tipo IIa	45	10.3
Hiperlipoproteinemia tipo IIb	69	15.9
Hiperlipoproteinemia tipo III	2	0.4
Hiperlipoproteinemia tipo IV	69	15.9
Hiperlipoproteinemia tipo V	3	0.7
Fenotipo lipoproteico no clasificable	79	18.2

ca, y c) hubo duda si estos fenotipos eran tipo IIb o tipo IV.

En seguida y en forma condensada, conforme a la índole de esta presentación, se consideran los diferentes fenotipos lipoproteicos.

Hiperlipoproteinemia tipo I

Sinonimia: Hiperquilomicronemia. Hiperlipoproteinemia I. Hiperlipidemia familiar idiopática. Hipertrigliceridemia exógena. Hiperlipidemia I. Deficiencia familiar de actividad lipolítica postheparina del plasma. Síndrome de Burger-Grutz.

Criterio diagnóstico sugestivo: a) Presencia de suero sanguíneo lipémico, excepto después de la limitación estricta en la ingesta de grasa. b) Formación de una banda de quilomicrones al hacer la electroforesis. c) Deficiencia de la actividad lipolítica del plasma después de la administración de heparina. d) Tolerancia normal a la glucosa. e) El electroforograma no debe mostrar aumento de las bandas prebeta o beta. f) Puede observarse a cualquier edad, siendo frecuente su detección en la infancia.

Aspectos genéticos: 1º Herencia autosómica recesiva. Se trata probablemente de una aberración congénita del metabolismo en la que el defecto básico está en la carencia o en la anomalía molecular de una enzima lipolítica (lipasa lipoproteica).

2º Ambos sexos son afectados por igual.

3º Baja frecuencia del gen mutante.

4º Riesgo de repetición entre los hermanos del *propositus*: 25 por ciento.

5º Riesgo para los hijos del afectado: cero si el otro miembro de la pareja es

normal. Cincuenta por ciento si es heterocigoto. Cien por ciento si también está afectado.

6º Detección de heterocigotos portadores: disminución de la actividad lipolítica postheparina del plasma.

Prevención: 1. Consejo genético señalando el riesgo para los futuros hijos. 2. Para los afectados, restricción de todo tipo de grasas a menos de 25 g. al día.

Hiperlipoproteinemia tipo IIa y IIb

Sinonimia: Hipercolesterolemia. Hiperlipoproteinemia II. Hiperbetalipoproteinemia. Hiperlipidemia II.

Criterio diagnóstico sugestivo: En el homocigoto existe aparición temprana de xantomas, enorme aumento del colesterol sanguíneo, más la historia familiar de padres afectados. En el heterocigoto se pueden apreciar: a) la presencia de suero sanguíneo diáfano (IIa) y opalescente (IIb), con colesterol por arriba de los límites normales; b) la historia familiar demuestra casos de xantomas, cambios en la córnea y enfermedad coronaria; c) aumento concomitante de betalipoproteína; d) aumento de los triglicéridos en el IIb, pero no en el IIa, y e) puede presentarse en cualquier edad.

Aspectos genéticos: a) Herencia autosómica dominante. El gen mutante, en cada caso, probablemente condiciona un defecto en la eliminación de las betalipoproteínas séricas.

b) Son afectados por igual ambos sexos.

c) Se desconoce la frecuencia del gen; pero de todas las hiperlipoproteinemias es la más frecuente.

d) El riesgo de recurrencia para los hermanos del homocigoto es de 50 por

ciento en relación con la heterocigosis y de 25 por ciento para la homocigosis.

e) El riesgo para los hermanos del heterocigoto, si sólo uno de los padres está afectado, varía de 50 a 100 por ciento de acuerdo con el genotipo parental (heterocigoto u homocigoto, respectivamente).

f) El riesgo para los hermanos del afectado, si ambos padres son heterocigotos, es de 50 por ciento para heterocigocidad y de 25 por ciento para homocigocidad.

g) El riesgo para los hijos del afectado, si su pareja es normal, cambia de 50 a 100 por ciento según que aquél sea hetero u homocigoto.

Prevención: 1. Consejo genético señalando el riesgo para futuros hijos o el riesgo de que los hermanos del *propositus* estén afectados. 2. Control de peso. 3. Restricción de grasas animales con sustitución por grasas vegetales poliinsaturadas. 4. Quimioterapia (betasitosterol, colestiramina, neomicina, clofibrato, d-tiroxina, ácido nicotínico).

Hiperlipoproteinemia tipo III

Sinonimia: Hiperlipoproteinemia III. Hiperlipidemia III. Síndrome de la "beta ancha".

Criterio diagnóstico sugestivo: a) Con dieta regular el suero sanguíneo es opalescente y a veces cremoso. b) El electroforograma muestra aumento de la betalipoproteína, mientras que la alfa-lipoproteína está normal o disminuida. c) La tolerancia a la glucosa es anormal en 40 por ciento de los casos. d) La actividad lipolítica postheparina del plasma es normal. e) Casi nunca se observa antes del cuarto decenio de la vida.

Aspectos genéticos: a) Probable herencia autosómica recesiva. Tal vez es una enfermedad molecular en la que la lipoproteína es anormal y muestra una marcada afinidad por los triglicéridos.

b) Ambos sexos resultan afectados por igual.

c) Se desconoce la frecuencia del gen.

d) El riesgo de que los hermanos del *propositus* estén afectados es de 25 por ciento.

e) El riesgo para los hijos del afectado es de cero si el otro miembro de la pareja es normal. Cincuenta por ciento si es heterocigoto y 100 por ciento si también está afectado.

Prevención: 1. Aunque sea un padecimiento que se manifiesta hasta el quinto decenio de la vida el consejo genético es útil para hacer diagnóstico oportuno de los afectados asintomáticos 2. Reducción del peso, limitando la ingestión de grasas saturadas y con ingestión moderada de carbohidratos. 3. Quimioterapia (clofibrato).

Hiperlipoproteinemia tipo IV

Sinonimia: Hiper-pre-beta-lipoproteinemia. Hiperlipoproteinemia IV. Hiperlipidemia IV. Hipertrigliceridemia endógena.

Criterio diagnóstico sugestivo: Se observa en adultos jóvenes que presentan suero opalescente o cremoso; el colesterol sanguíneo oscila entre 200 y 1 000 mg./100 ml. y los triglicéridos entre 200 y 3 000 mg./100 ml. El electroforograma muestra ausencia de quilomicrones, disminución moderada de betalipoproteína y alfa-lipoproteína con aumento marcado de prebetalipoproteína. La tolerancia a la glucosa está alterada en 90 por ciento

de los casos y la actividad lipolítica post-heparina del plasma es normal.

Aspectos genéticos: El tipo de herencia se desconoce; posiblemente obedezca a herencia multifactorial. McKusick¹⁰ la clasifica en su catálogo de herencia mendeliana como autosómica recesiva. En este caso el consejo genético seguiría los lineamientos que se señalan en el tipo I. De cualquier manera, es interesante modificar los factores ambientales con medidas dietéticas, tendientes a lograr la reducción de peso, a bajar la ingesta de carbohidratos y a hacer uso de las grasas poliinsaturadas.

No es posible descartar fenocopias por diabetes, alcoholismo, nefrosis y sobre-alimentación.

Hiperlipoproteinemia tipo V

Sinonimia: Hiperbetalipoproteinemia con hiperquilomicronemia. Hiperlipoproteinemia V. Hiperlipidemia V. Hiperlipoproteinemia mixta.

Criterio diagnóstico sugestivo: Aparece en el cuarto decenio de la vida. El suero sanguíneo es cremoso. El colesterol sanguíneo varía de 180 a 500 mg./100 ml. Los triglicéridos van de 750 a más de 3 000 mg./100 ml. El electroforograma muestra presencia de quilomicrones, beta-lipoproteína normal o disminuida, la pre-beta está aumentada y la lipoproteína alfa normal o disminuida. La tolerancia a la glucosa es anormal y la actividad lipolítica postheparina del plasma se encuentra en los límites normales bajos.

Aspectos genéticos: Aunque McKusick ha catalogado el tipo de herencia como autosómica recesiva no debe desecharse la posibilidad de que este tipo no sea sino la manifestación en homocigosis del

tipo IV; mientras esto se aclara, no creemos que tampoco pueda descartarse un tipo de herencia multifactorial que afecte por igual a ambos sexos.

Prevención: El consejo genético tenderá a modificar los factores ambientales con la reducción de peso, la ingesta moderada de grasas poliinsaturadas y de carbohidratos, con incremento en el consumo de proteínas. Se recomienda quimioterapia con clofibrato y ácido nicotínico.

A manera de conclusión conviene señalar que de esta relación de los diferentes fenotipos lipoproteicos, se desprende que es posible ofrecer, desde el punto de vista genético, cuando menos dos medidas que contribuyan a aliviar, aunque no a solucionar totalmente, el serio problema que con todas sus desastrosas consecuencias constituyen en la práctica clínica las hiperlipoproteinemias. Estas medidas son, por una parte, la aplicación de la eugenesia negativa, misma que se logra cuando es posible señalar en forma precisa el riesgo de transmisión hereditaria, de cuando menos los tipos I, IIa, IIb, y III, en los que la segregación mendeliana condiciona un riesgo tan alto como es 25 y 50 por ciento o absoluto cuando la probabilidad se eleva a 100 por ciento. Por otra parte, pueden ofrecerse, como ocu-

rre en muchos otros problemas genéticos, medidas euténicas, que literalmente suponen mejoramiento de los individuos, al modificar en su favor el medio ambiente, en forma tal que aquellos genéticamente anormales puedan desarrollarse y vivir una vida relativamente normal; en nuestro caso, las medidas dietéticas cumplirán esa misión, a condición de que el diagnóstico se haga lo más tempranamente posible.

REFERENCIAS

1. Page, I.H.; Holmes, W.L.; Paoletti, R. y Kritchevsky, D.: *Pharmacological control of lipid metabolism*. Nueva York, Plenum Press, 1972, p. 191.
2. Kannel, B. y Dawber, T.R.: *Atherosclerosis as a pediatric problem*. J. Pediat. 80:544, 1972.
3. Fredrickson, D.S., Levy, R.I. y Lees, R.S.: *Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanism and disorders*. New Engl. J. Med. 276:34, 1967.
4. *Ibid.* 3, p. 94.
5. *Ibid.* 3, p. 148.
6. *Ibid.* 3, p. 215.
7. *Ibid.* 3, p. 273.
8. Fredrickson, D.S. y Lees, R.S.: *Hyperlipoproteinemia. The metabolic basis of inherited disease*. 2a. ed., Nueva York, McGraw-Hill, 1966, p. 429.
9. González y Rivera, M.; Iturbe, Z.I. y Guevara, A.M.: *Estudio clínico y clasificación de hiperlipoproteinemias*. III Congreso Nacional de Cirugía Cardiovascular y VII Congreso Nacional de Cardiología. (En prensa)
10. McKusick, V.A.: *Mendelian inheritance in man*. 2a. ed., Baltimore, The Johns Hopkins Press, 1968, p. 293.