

Hiperprebeta Lipoproteinemia. Estudio familiar (Tipo IV de Fredrickson)

Dr. Gerardo Serrato*
Dr. Orlando Fernández**

Alba Rosa Loría*
Dr. Eduardo Monge*

INTRODUCCION

Por lo menos el 95 % de los lípidos plasmáticos, que constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, entre otros el colesterol libre y sus ésteres, los triglicéridos, fosfolípidos, cerebrósidos, ácidos grasos no esterificados, hormonas lipídicas, alcoholes pesados, algunas vitaminas, etc., se hallan unidos a proteínas séricas, las cuales pueden identificarse por electroforesis en papel o en gel de agar (15, 21). Por su movilidad dentro del campo electroforético, se logra separar por lo menos tres fracciones, a saber: alfa lipoproteínas de migración correspondientes a las alfa 1 globulinas; beta lipoproteínas que se localizan en la fracción de las beta globulinas; pre beta lipoproteínas de migración junto a las alfa 2 globulinas y los quilomicrones que permanecen cerca del punto de origen de una corrida de electroforesis.

GOFFMAN et al., citado en HENRY (9) y HOVEL et al. (12), separan estas lipoproteínas basándose en estudios de sedimentación, mediante el empleo de centrifugación a altas velocidades. Así se obtienen diferentes estratos: a) quilomicrones cuya densidad es menor de 1,006 (SF 400); b) las beta lipoproteínas de densidad entre 1,006 y 1,063 (SF 20); c) las prebeta lipoproteínas de muy baja densidad (menos de 1,006) (SF 20-400) y d) las de alta densidad (entre 1,063 y 1,210), alfa lipoproteínas.

El aumento de estas lipoproteínas se asocia a entidades patológicas, entre las cuales pueden citarse las hiperlipoproteinemias, que FREDRICKSON (6) clasifica en cinco tipos:

Tipo I: Hiperlipoproteinemia inducida por grasas. Se caracteriza por una hiperquilomicronemia posterior a ingesta de grasas. Hay aumento en el colesterol y los triglicéridos. El aspecto del plasma es lactescente. Hay xantomatosis. Se relaciona con deficiencia enzimática de la lipasa lipoproteica.

Tipo II: Las beta lipoproteínas están aumentadas así como el colesterol, mientras que los fosfolípidos y triglicéridos se mantienen normales; el

* División de Bioquímica, Laboratorio Clínico, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

** Departamento de Medicina, Hospital Nacional de Niños.

plasma es claro. Clínicamente se encuentra xantomatosis. Es transmitido por caracteres mendelianos dominantes.

Tipo III: El colesterol y la fracción correspondiente a las beta lipoproteínas están aumentados; los triglicéridos, normales. Hay xantomatosis. Desde el punto de vista genético se considera que es transmitido por caracteres autosómicos recesivos. Es inducido por los carbohidratos.

Tipo IV: Las pre beta lipoproteínas están aumentadas; el colesterol ligeramente elevado y los triglicéridos muy elevados.

El plasma es claro o ligeramente turbio. Existe hepatoesplenomegalia y xantomatosis. Es inducido por los carbohidratos. Su origen genético no ha sido esclarecido.

Tipo V: Hay hiperquilomicronemia con hiper beta lipoproteinemia. Es inducido por los carbohidratos y las grasas. Usualmente es una combinación de los Tipos I y IV, por lo que es posible encontrar las características de cada tipo. Genéticamente se desconoce lo relativo a su transmisión.

La representación gráfica de la separación electroforética de los diferentes tipos de hiperlipoproteinemias se presenta en la Figura 1.

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos tres casos, hermanos, pacientes del Hospital Nacional de Niños. Los padres y otro hermano fueron estudiados en la Consulta Externa. Además se investigaron clínicamente 26 familiares, 14 de vía paterna y 12 de vía materna.

A la auscultación el bazo no se palpó en ninguno de ellos, pero sí el hígado en 3, a dos centímetros bajo el reborde costal. No aparecieron xantomas ni síntomas que dieran base para pensar en hiperlipemia; por tal motivo no consideramos que se justificara practicar estudios de Laboratorio.

Para el estudio de hemoglobina, hematocrito y leucocitos se usaron los métodos convencionales; para el recuento de plaquetas, Fonio; para medir lípidos totales, el método de ZOLLNER T. KIRSCH (24) y para colesterol y ésteres, el de BLOOR; para triglicéridos VAN HANDEL & ZILVERMIT I. (2, 22); glucosa por SOMEGYI-NELSON, fosfatasa alcalinas y ácidas por BODANSKY; ácido úrico, CARAWAY; fraccionamiento de lipoproteínas, según SMITH (21).

Casos estudiados

Caso # 1: Paciente de 5 años de edad. Sexo femenino. Desarrollo físico y mental: normal.

Ingresa al Hospital por presentar aumento de la circunferencia del abdomen y dolor en el mismo; anorexia e irritabilidad. Heces acólicas; orina de color normal; cráneo normocefálico; nariz, oídos y faringe, normales. Corazón de tono rítmico (100 por minuto). Presión arterial 110/70. Abdomen globoso y suave; hígado palpable a cinco centímetros del reborde costal, de consistencia blanda, superficie lisa y discretamente doloroso a la palpación. El bazo, a tres centímetros del reborde costal, de superficie lisa, consistencia blanda y no doloroso. Percusión del tórax: sonoridad normal.

A la auscultación se encuentra murmullo vesicular normal. Pequeñas

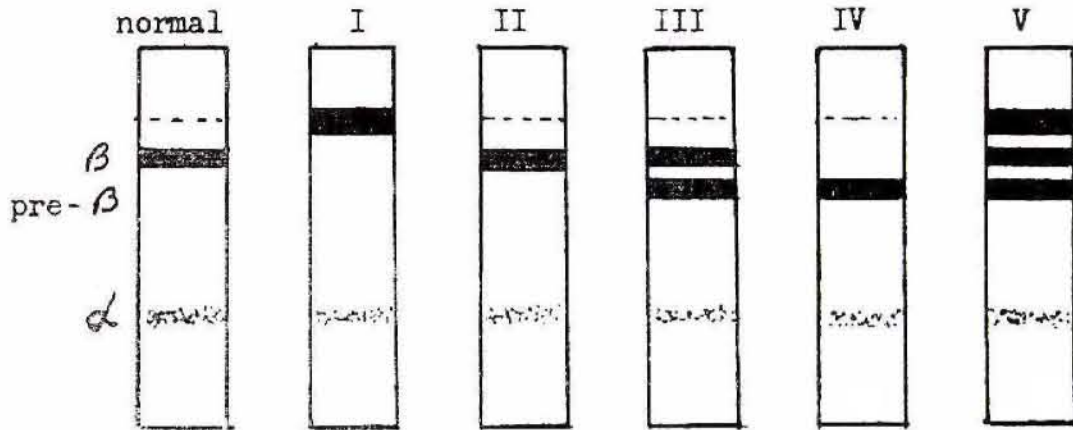


FIGURA 1. Representación gráfica de la separación electroforética de los diferentes tipos de hiperlipoproteinemias.

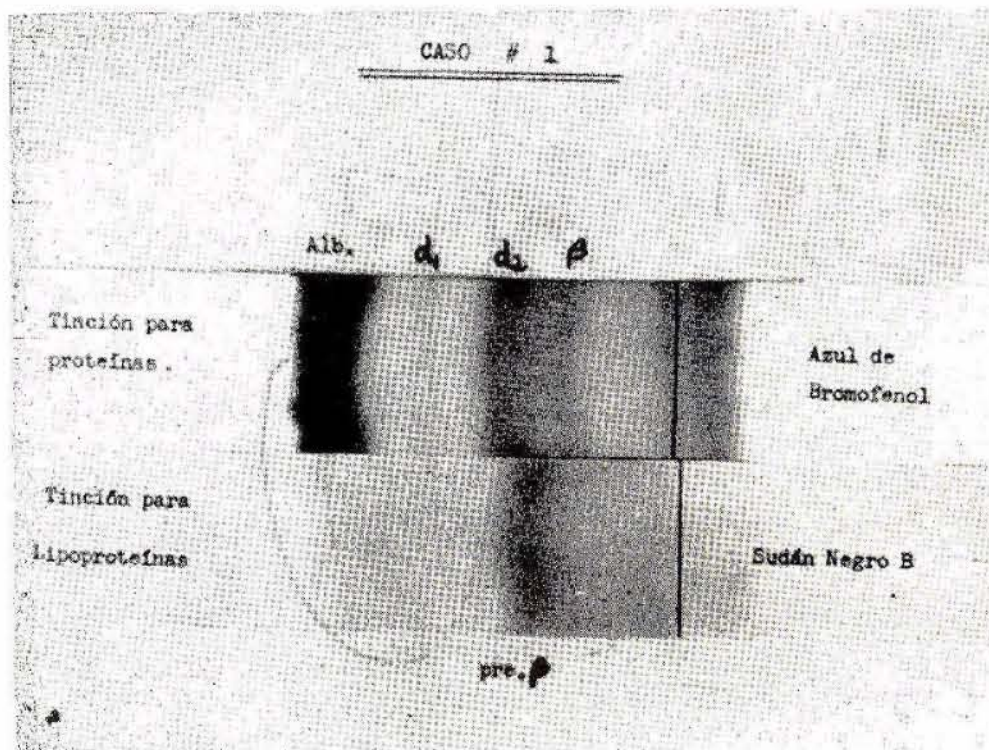


FIGURA 2. Estudio electroforético del caso # 1 el cual muestra el aumento de las prebetalipoproteínas.

lesiones, semejantes a petequias, localizadas en el abdomen y en las extremidades inferiores, se identificaron posteriormente como pequeños xantomas. Ganglios linfáticos, normales. Sistema nervioso central y periférico, sin alteraciones. Vacunas: BCG, DPT, polio y sarampión.

Exámenes de Laboratorio:

Hemoglobina: 11 g %; hematocrito 35 cc %.

Leucograma: 6.400 leucocitos/mm³; eosinófilos 3; basófilos 2; segmentados 46; linfocitos 39; monocitos 9 %.

Plaquetas: 110.000/mm³.

PPD: positiva (11 mm). Toxoplasmina: negativa. Histoplasmina: negativa.

Lípidos totales 1.237 mg %.

Colesterol total: 488 mg %; ésteres: 67,1 % del total.

Triglicéridos: 378 mg %.

Curva de tolerancia a la glucosa: ayunas 92 mg %; treinta minutos: 116 mg %; sesenta minutos: 107 mg %; ciento veinte minutos: 95 mg % y ciento ochenta minutos: 76 mg %.

Fosfatasa alcalina: 5,4 uBod. %; fosfatasa ácida: 2,2 uBod. %; T.G.P. 54 u/cc; ácido úrico: 6,5 mg %.

Prueba de retención a la bromosulfaleína: 3 % de retención a los cuarenta y cinco minutos.

Electroforesis de lipoproteínas: incremento en la fracción de las pre beta lipoproteínas. Figura 2.

Médula ósea: la serie eritrocítica, leucocítica y trombocítica son normales. Se observan células grandes, de 40 - 60 micras de diámetro, con abundante citoplasma espumoso, núcleo grande excéntrico, de cromatina laxa; algunas de esas células son binucleadas. Figura 3.

Biopsia hepática: Hígado con depósito de grasa en las células del sistema retículo endotelial. Se observan células semejantes a las halladas en la médula ósea.

Estudio radiológico: Los huesos largos muestran ensanchamiento del espacio medular. Se nota osteoporosis. En pulmón hay típica infiltración retículo nodular. Figura 5

Caso # 2: Varón de 7 años de edad, ingresó al Hospital para estudio de posible error innato en el metabolismo de los lípidos. Su madre refiere que ha presentado dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia y abdomen crecido; al momento del ingreso se encontró cráneo normocefálico, nariz, oídos, cuello y faringe, normales. Exámenes de fondo de ojo revelaron que no había lesión en pupila, retina o coroides; la vascularidad era normal y no había adenopatías.

Auscultación y percusión pulmonar: normales. Corazón de tono rítmico y sin soplos. Presión arterial 90/50. Ritmo cardíaco 80 por minuto. Abdomen globoso, suave a la palpación. Hígado 5 cm bajo reborde costal, de consistencia blanda, superficie y bordes lisos. Bazo se palpó 5 cm bajo reborde costal, borde liso, consistencia blanda, no doloroso. En la piel no se observaron xantomas. Recibió vacunas BCG, DPT y polio.

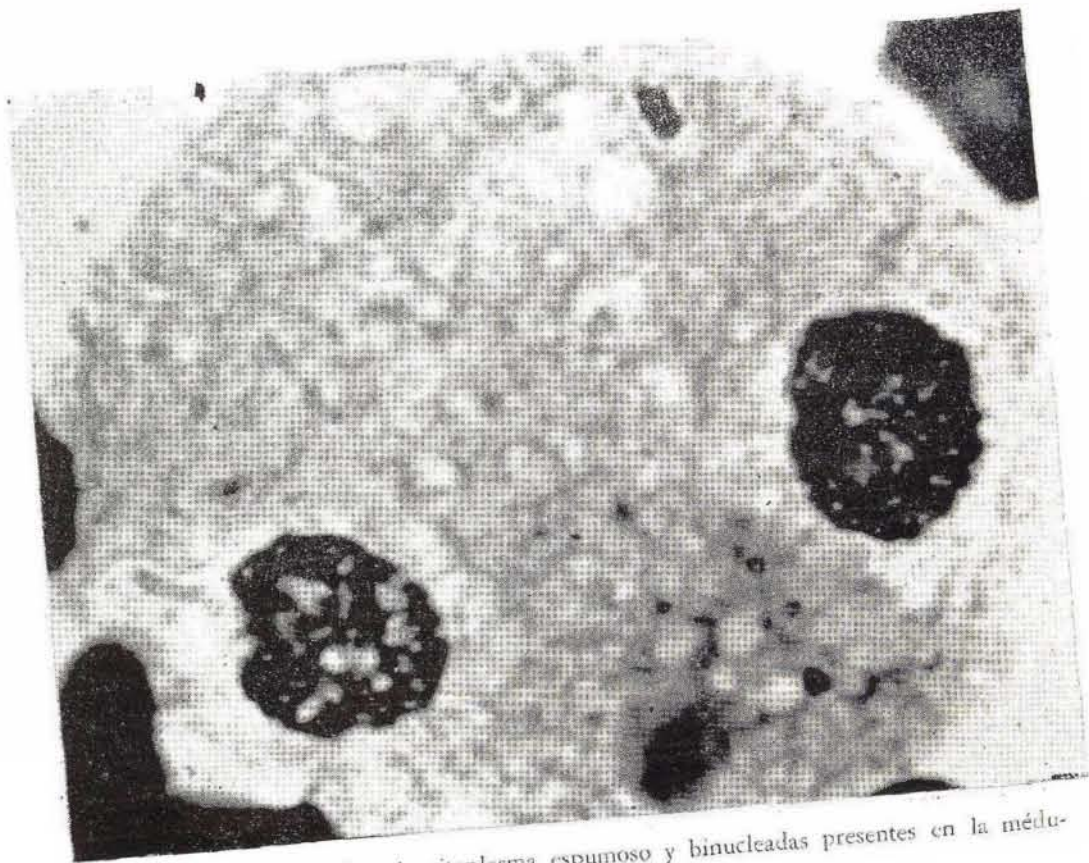


FIGURA 3. Células grandes, de citoplasma espumoso y binucleadas presentes en la médula ósea del caso # 1.

Exámenes de Laboratorio:

Hemoglobina: 10,8 g %; hematocrito 33 cc %; plaquetas 140.000/mm³.

Lípidos totales: 1.290 mg %.

Colesterol total: 503 mg %; ésteres 64 % del total.

Triglicéridos: 495 mg %.

Curva de tolerancia a la glucosa: ayunas: 95 %; treinta minutos: 107 mg %; sesenta minutos: 113 mg %; ciento veinte minutos: 104 mg %; ciento ochenta minutos: 100 mg %.

Bilirrubinas totales: 0,3 mg %; directa: 0,2 mg %; indirecta: 0,1 mg %; ácido úrico: 6,85 mg %; fosfatasas alcalinas: 3,4 uBod; T.G.P.: 34 u/cc.

Proteínas totales: 7,8 g %; albúmina 3,68 g %; globulinas 4,12 g %; Relac. a/G: 0,9.

La electroforesis de lipoproteínas muestra aumento cualitativo en la fracción pre beta.

En médula ósea se hallaron células espumosas similares a las encontradas en el primer caso, las cuales se han identificado como dipófagos. Tinción Sudána positiva y PAS: negativa.

Las series blanca, roja y trombocítica fueron normales.

Estudio radiológico: Mostró en pulmón una típica infiltración retículo nodular más intensa que en el primer caso. Los huesos largos presentaron un ensanchamiento del espacio medular y osteoporosis.

No se hizo biopsia hepática.

Caso # 3: Niña de 1 año y 5 meses, estudiada en Consulta Externa de este Hospital. No hay referencia de padecimiento anterior. Normal física y mentalmente y en cuanto a peso y talla.

Cráneo normocefálico, cuello, nariz y faringe: normales. Tórax normal a inspección, auscultación y percusión. Corazón con ritmo 100 por minuto, sin soplos; presión arterial 70/50. Abdomen ligeramente crecido. Hígado palpable 3 cm bajo reborde costal y bazo a 2 cm. Sistema nervioso central y periférico: sin alteraciones. No se encontraron xantomas en la piel. Recibió vacunas DPT, polio, BCG y sarampión.

Exámenes de Laboratorio:

Lípidos totales: 682 mg %.

Colesterol total: 312 mg %; ésteres 67 %.

Triglicéridos: 130 mg %.

Bilirrubina total: 0,3 mg %; directa 0,15 mg % e indirecta 0,15 mg %.

Fosfatasas alcalinas: 2,1 uBod %; T.G.P. 24 u/cc.

Acido úrico 6,5 mg %.

Glicemia: 73,5 mg %.

La electroforesis de lipoproteínas mostró incremento en la fracción pre beta.

No se efectuaron los siguientes exámenes: curva de tolerancia a la glucosa, médula ósea y biopsia hepática.

Tratamiento:

A estos 3 niños se les suministró durante 15 días una dieta hipograsa y rica en carbohidratos. Observamos la acentuación de vómitos, náuseas y dolores abdominales no muy intensos, así como aumento del tamaño de hígado y bazo. Por esta razón suministramos dieta más baja en carbohidratos y más rica en grasas (17).

A los dos meses el control clínico demostró mejor estado general, mejor apetito, aumento de peso, desaparición de crisis dolorosas abdominales y reducción marcada del bazo y del hígado, aunque éste en menor grado. Esta evolución clínica confirma la afirmación de que estas lipoproteinemias son inducidas por carbohidratos y no por grasas.

COMENTARIOS

La hiperlipemia idiopática es rara, de origen congénito aún no aclarado (3, 16), cuya característica principal es el aumento de los lípidos plasmáticos, triglicéridos y colesterol. Este incremento de los lípidos puede deberse a ingesta de dieta hipergrasa o a algunas enfermedades como diabetes mellitus, síndrome nefrótico, enfermedad de Nieman Pick, VonGierke, pancreatitis, hipotiroidismo y obstrucción de vías biliares. En estos casos se trata de lipemias secundarias. En ausencia de estas condiciones, la hiperlipemia deberá considerarse como primaria.

Fue descrita originalmente en 1932 por BUERGER y GENETZ (4) como una enfermedad familiar, bajo el síndrome de "lipoidosis hepato-esplénica" con alteraciones xantomatosas de piel y mucosas. ALEENS *et al.*, citado en KOETLE *et al.* (13), demostraron la inducción lipémica posterior a ingesta de carbohidratos.

Patología:

El hígado muestra focos grandes y pequeños, constituidos por acumulación de células espumosas incoloras, de citoplasma vacuolado y repletas de sustancia sudanófila. Son también demostrables estas células en el bazo y médula ósea. En el estudio histológico de médula ósea, bazo e hígado, aparecen células espumosas con sus características propias anatómicas y tintoriales.

Puede hallarse sustancia sudanófila en los vasos sanguíneos de la piel, así como en los nódulos xantomatosos (7, 14).

Clínica:

En el cuadro clínico se anotan las siguientes manifestaciones: crisis esporádicas de dolor abdominal de intensidad variable; alteraciones xantomatosas de la piel; hepatoesplenomegalia. En ciertos casos es posible hallar lipemia retiniana, caracterizada por la aparición de un color blanco amarillento.

Aspecto lactescente del suero o plasma. En el adulto puede haber arterioesclerosis con compromiso de las coronarias cardíacas e infartos en la tercera y cuarta décadas de la vida, aunque hay reportes de estos hallazgos a partir de los 10 años de edad.

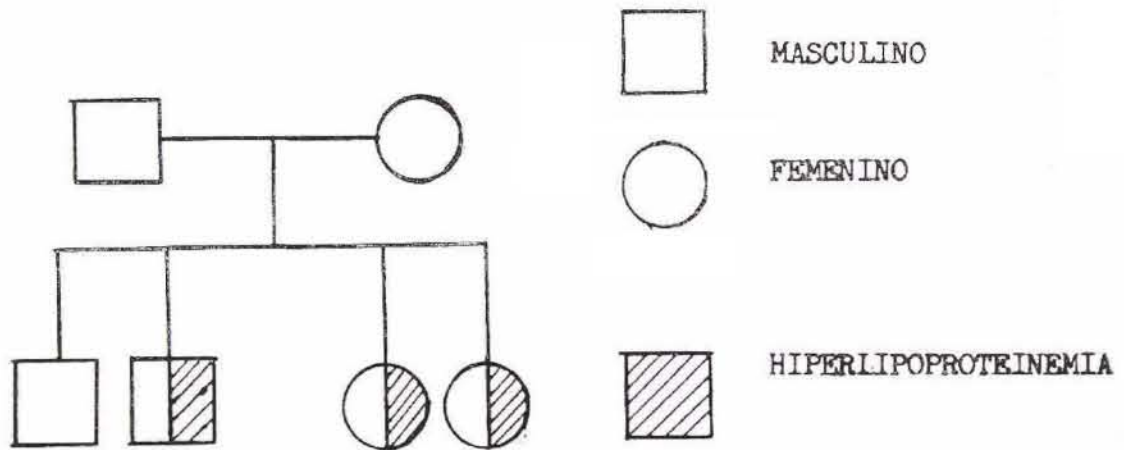


FIGURA 4. Representación de la familia de 6 miembros de los cuales 3 manifiestan la sintomatología propia de hiperlipoproteinemia del tipo IV de Fredrickson.

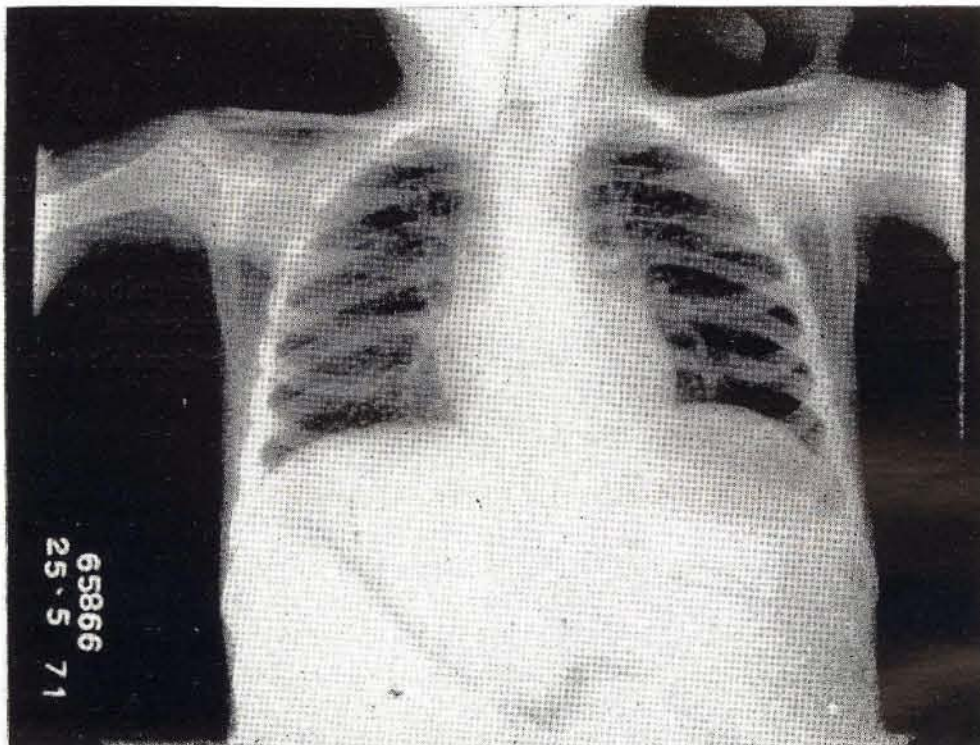


FIGURA 5. Infiltración retículo nodular que presentaba el caso # 1.

DISCUSION

Se estudian 6 miembros de una familia, de los cuales 3 manifiestan la sintomatología propia del tipo IV de FREDRICKSON (6). Ver Figura 4.

Al efectuarse el estudio radiológico nos encontramos dos hallazgos sumamente interesantes: 1. La infiltración retículo nodular difusa en pulmón, la cual parece incrementarse en relación con la edad, siendo mínima en la niña de año y medio y máxima en el de 7 años (Figura 5). Este dato merece considerarse en el diagnóstico diferencial con aquellas entidades nosológicas que presentan un cuadro clínico y radiológico similar. 2. En los huesos largos se observan fenómenos de osteoporosis generalizada con ensanchamiento del espacio medular. Estos dos hallazgos no han sido reportados en la literatura consultada hasta el momento.

La presencia de xantomas en vías de involución fue encontrada en la niña de cinco años (Caso # 2), a nivel de la mucosa faríngea, abdomen y extremidades inferiores.

En los Casos # 1 y # 2 se reporta la existencia de dolor abdominal periódico de intensidad moderada, asociado en algunas oportunidades a náuseas y vómitos. La palpación digital dolorosa en abdomen, más intensa en la zona esplénica y hepática, puede hacer pensar en un cuadro de abdomen quirúrgico. La patogenia de este dolor parece debida a distensión de la cápsula esplénica y hepática o a ruptura de un vaso quilífero abdominal (10).

Es importante mencionar la posibilidad de inducción de pancreatitis consecuente a la hiperlipemia (10).

En nuestros casos no hay trastornos del sistema cardio-vascular, pero deberá considerarse la importancia de hipertrigliceridemia, como el principal riesgo de enfermedad isquémica del corazón (1, 11, 19, 20).

FLEISMAJER (5) reporta 21 casos de angina de pecho, infartos de miocardio y evidencias de arterioesclerosis en 82 casos de hiperlipemia, en edades entre 10 y 65 años. Así el colesterol elevado es un factor secundario en el desarrollo de trastornos cardíacos (8).

La lipemia postprandial se asocia con el desencadenamiento de signos electrocardiográficos de insuficiencia del miocardio por disminución del flujo sanguíneo coronario, inhibición de fibrinólisis en la formación del coágulo (18).

Es de vital importancia hacer un diagnóstico precoz de esta afección en la primera etapa de la vida, ya que se ha observado incidencia alta de problemas cardíacos en individuos de vida media (hombres: 43 años y mujeres: 53).

Diagnóstico en niños:

En niños se puede sospechar esta afección cuando se presenta hepatoesplenomegalia de origen no bien definido, asociada a crisis dolorosas abdominales de intensidad variable, asociadas a náuseas y vómitos después de la ingesta rica en carbohidratos.

El hallazgo ocasional de xantomas ayuda al diagnóstico.

La confirmación diagnóstica se lleva a cabo por medio del Laboratorio. Deberá hacerse electroforesis de lipoproteínas, cuantificación de triglicéridos, ácido úrico, colesterol y curva de tolerancia a la glucosa (15, 23). También ayuda al diagnóstico el hallazgo de células espumosas, que es posible encontrar en los tipos I, III y IV de la clasificación de FREDRICKSON.

La presencia de hepatoesplenomegalia obliga a hacer el diagnóstico diferencial con enfermedad de GAUCHER, NIEMAN-PICK, TAY SACHS, VON GIERKE y todas aquellas hepatoesplenomegalias de etiología desconocida, debiendo confirmarse la suposición clínica mediante el estudio bioquímico y citoquímico.

En nuestros casos, por los hallazgos pulmonares descritos anteriormente, se debe hacer el diagnóstico diferencial con entidades como la tuberculosis miliar, histoplasmosis generalizada, reticuloendoteliosis maligna, toxoplasmosis y leucemia.

CONCLUSIONES

1. Es una enfermedad rara, pero la más frecuente entre las hiperlipoproteinemias (Es la primera vez que se describe en Costa Rica).
2. En presencia de hepatoesplenomegalia de etiología no clara, asociada a dolores abdominales, debe sospecharse esta entidad, aunque no se encuentren xantomas.
3. Es de suponer que la infiltración retículo nodular a nivel del parénquima pulmonar en los tres hermanos, sea debida a infiltración lipoidea. (Clínicamente no presentan ninguna patología pulmonar.
4. Sospechamos que también el ensanchamiento de la región medular de los huesos largos y la osteoporosis son debidas a infiltración de lípidos. (Existencia de células espumosas confirmada mediante biopsia).
5. Es necesario el diagnóstico precoz, para implantar dieta adecuada y evitar trastornos cardiovasculares: arterioesclerosis, enfermedad isquémica, infarto del miocardio.
6. La aparición de células espumosas sudanófilas es de gran ayuda para establecer el diagnóstico y juega papel importante en el diagnóstico diferencial.
7. El diagnóstico se confirma por estudio bioquímico.

RESUMEN

En el presente trabajo se da a conocer en Costa Rica un tipo de hiperlipemia asociada a un incremento de los triglicéridos, el colesterol y la fracción correspondiente a las pre beta lipoproteínas.

Se estudió una familia compuesta de seis miembros, de la cual tres hijos presentaron la sintomatología correspondiente a una hiperlipoproteinemia tipo IV de FREDRICKSON.

Se menciona la terapia estrictamente dietética seguida en nuestros casos y los resultados obtenidos hasta la fecha en que se presenta esta revisión.

Además, se dan algunas recomendaciones para establecer el diagnóstico en niños y así evitar serios problemas cardiovasculares futuros, al llegar a la edad adulta.

BIBLIOGRAFIA

1. ALBRIN, M. J. & E. B. MAN
Screen triglycerides in coronary artery. *Arch. Intern. Med.* 103: 4, 1959.
2. BATY, D. A. & J. G. BATSAKIS
Triglyceride estimations in the clinical laboratory. *Laboratory Medicine* 2 (1): 39, 1971.
3. BIALKIM, G., B. SPLANIN, S. ZUCKER, K. HIRSCHORN & M. DAVIDSON
A genetic and metabolic study of a family with hiperlipemia. *Pediatrics* 29: 566, 1962.
4. BUERGER, M. & O. GENETZ
Über hepatoesplenomegale lipoidose mit xanthomasen verande rugen in haud and schiembaut. *Arch. Derm. Syph. Berlin*: 166: 542, 1932.
5. FLEISMAJER, R.
The dyslipidosis. Thomas, Springfield, Illinois, 1960.
6. FREDRICKSON, D. S. & P. LEES
Familial hiperlipoproteinemia. In Stambury, L. B., J. B. Wyngaarden & D. Fredrickson: *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill Book Co., 1966.
7. FREDRICKSON, D. S., H. R. SLOON & C. T. HANSEN
Lipid anomalies in foam cells reticulosis of mice; an analogue of human sphingomyelin lipodosis. *J. Lipid. Res.* 10: 288, 1969.
8. GENAZZANI, A., A. PICCOLOMINI & D. MINUCCI
Correlazione tra attivita. Estrogenica e colesterolemia in Rapporto All' Eta. *Quad. Sclavo Diag.* 3(4), 1967.
9. HENRY, R. J.
Química Clínica, Bases y Principios. Tomo 1. Ed. Jims, Barcelona, 1968.
10. HAGGER, B. & G. HUIQUIST
Malignant hiperlipemia in infant, another inborn error of metabolism 1: 160, *Lancet*, 1960.
11. HARLAND, W. & D. HOLBURN
Coronary thrombosis and myocardial infarction. *Lancet* 2: 1158, 1966.
12. HOVEL, R. J., H. A. EDER & J. H. BRAYLON
The distribution and chemical composition of ultracentrifugately separated lipoproteins in human serum. *J. Clin. Invest.* 34: 1345, 1955.
13. KOETLE, J., FAR OUHARD E STEIN
Carbohydrate induced and fat induced lipemia. *Trans. Amer. Phycns.* 134, 1961.
14. KUO, Pt., A. F. WHERREAT & O. HOROWITZ
The effect of lipemia upon coronary and peripheral arterial circulation in patients with essential hiperlipemia. *Amer. J. Med.* 26, 1959.
15. LEES, R. & D. FREDRICKSON
The differentiation of exogenous and endogenous hiperlipemia by paper electrophoresis. *Chem. Invest.* 44, 1968.
16. LEVY, R. I., R. S. LEES & D. S. FREDRICKSON
The nature of pre beta (very low density) lipoproteins. *J. Clin. Invest.* 45: 63, 1965.

17. OLIVER, M. F. & G. S. BOYD
Influence of reduction of serum lipids on prognosis of coronary heart disease. *Lancet* 2: 499, 1961.
18. REGAN, T.
The modification of myocardial blood flow and oxygen consumption during post prandial lipemia and heparin induced. *Lipolysis. J. Clin. Invest.* 38: 1033, 1959.
19. SCRADE, N., E. BASHLE & R. BIGLES
Hormonal changes in arteriosclerosis. *Lancet* 2: 1409, 1960.
20. SLACK, J.
Risks of ischemic heart disease in familial hiperlipoproteinemia. *Year Book of Chemical Pathology*, p. 104, 1970.
21. SMITH, I. V.
Chromatographic and electrophoretic techniques. Vol. II. Interscience Publishers, Inc., 1960.
22. VANHANDEL, E. & D. B. ZILVERSMITH
J. Lab. Clin. Med. 50: 152, 1957.
23. WILLIAMS, R.
Tratado de Endocrinología. J. B. Saunders Co., Philadelphia. 1969.
24. ZOLLNER, N. & K. KIRSCH
Zeitschrift für gesamte. Experimentelle medizin 135: 545, 1962.