



NOTA CLÍNICA

Hipobetalipoproteinemia familiar ApoB específica en una paciente con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica



Beatriz Ramos Bachiller^{a,*}, Manuel Luque-Ramírez^{b,c}, Carmen Rodríguez-Jiménez^d
y Francisco J. Arrieta Blanco^{b,e}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial Universitario de León, Castilla-León, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Grupo de Investigación en Diabetes, Obesidad y Reproducción Humana, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas, y Universidad de Alcalá, Madrid, España

^d Department of Genetics of Metabolic Diseases, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Centro de Referencia Nacional (CSUR) y Europeo (MetabERN) para Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

Recibido el 25 de septiembre de 2023; aceptado el 14 de diciembre de 2023

Disponible en Internet el 8 de enero de 2024

PALABRAS CLAVE

Hipobetalipoprotei-
nemia familiar;
Hiperplasia
suprarrenal congénita
no clásica;
Gen APOB;
21-hidroxilasa;
CYP21A2

Resumen La hipobetalipoproteinemia familiar es un trastorno del metabolismo lipídico caracterizado por niveles bajos de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad y apolipoproteína B. La hipobetalipoproteinemia familiar relacionada con la apolipoproteína B es una enfermedad autosómica con un patrón de herencia de codominancia. La hiperplasia suprarrenal congénita no clásica es un trastorno autosómico recesivo prevalente por mutación del gen CYP21A2 que codifica para la enzima 21-hidroxilasa, lo que condiciona un exceso de producción de andrógenos a nivel suprarrenal. Se presenta el caso una mujer de 25 años con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica que presentaba concentraciones circulantes bajas de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos. Su progenitor tenía clínica digestiva y esteatosis hepática grave con elevación de enzimas hepáticas y concentraciones bajas de colesterol total y LDL-colesterol. Se realizó un estudio genético del caso, identificando una mutación en el gen APOB lo que permitió realizar el diagnóstico de hipobetalipoproteinemia familiar heterocigota.

© 2023 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.ramos.bachiller@gmail.com (B. Ramos Bachiller).

KEYWORDS

Familial hypobetalipoproteinaemia;
Non-classical
congenital adrenal
hyperplasia;
APOB gene;
21-Hydroxylase;
CYP21A2

Familial ApoB-specific familial hypobetalipoproteinemia in a patient with non-classical congenital adrenal hyperplasia

Abstract Familial hypobetalipoproteinaemia is a disorder of lipid metabolism characterized by low levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B. ApoB-related familial hypolipoproteinemia is an autosomal condition with a codominance inheritance pattern. Non-classical congenital adrenal hyperplasia is an autosomal recessive disorder due to mutations in the *CYP21A2*, a gene encoding for the enzyme 21-hydroxylase, which results in an androgen excess production from adrenal source. We here present the case of a 25-year-old woman with NCAH showing decreased levels of total-cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. Her parent had digestive symptoms and severe hepatic steatosis with elevated liver enzymes, as well as decreased levels of total and low-density lipoprotein cholesterol. A genetic-molecular study of the proband identified a mutation in the *APOB* gene, which allowed a diagnosis of heterozygous ApoB-related hypolipoproteinaemia to be made.

© 2023 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipobetalipoproteinemia (HBL) familiar es un trastorno genético caracterizado por una disminución en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y apolipoproteína B (ApoB) por debajo del percentil 5 de la población de referencia¹. Aunque en algunos casos no se consigue identificar la mutación, las variantes mejor caracterizadas se localizan en el gen *APOB*; siendo mutaciones *nonsense* y *frame-shift* que dan lugar a proteínas truncadas². Esta HBL ApoB específica tiene una herencia autosómica codominante y su prevalencia se estima en uno de cada 1000-3000 individuos³. La presentación clínica depende del número de alelos afectados. Los individuos heterocigotos suelen ser asintomáticos y se identifican por el perfil lipídico. En ocasiones pueden padecer esteatosis hepática o esteatorrea. En cambio, cuando la mutación es bialélica cursa con una clínica más florida con manifestaciones gastrointestinales, neurológicas, oftalmológicas y deficiencia de vitaminas liposolubles. El diagnóstico definitivo se realiza con el análisis de mutaciones en el gen *APOB* localizado en el cromosoma 2 tras demostrar historia familiar, y descartando otras causas de abetalipoproteinemia como las mutaciones en *PCSK9* y *MTTP*. La restricción en la dieta de triglicéridos de cadena larga mejora la clínica gastrointestinal. La suplementación con ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles es recomendable si se detecta su carencia.

Por otro lado, la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) es un trastorno de herencia autosómica recesiva que afecta, en su forma más frecuente, al gen *CYP21A2* que codifica para la enzima 21-hidroxilasa, implicada en la síntesis de esteroides suprarrenales. A diferencia de la forma clásica, en la HSCNC la enzima mantiene una actividad residual del 30-50%⁴, evitando la deficiencia clínica de cortisol y aldosterona, pero cursa con hiperandrogenismo. Si bien algunos pacientes debutan con pubertad precoz, la presentación clínica en la mayoría de los casos es indistinguible clínicamente del síndrome del ovario poliquístico, con afectación dermo-cosmética en

forma fundamentalmente de hirsutismo y/o acné, disfunción ovulatoria, y en un porcentaje significativo de pacientes morfología ecográfica de ovarios multifoliculares. El diagnóstico incluye la demostración de unas concentraciones basales de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) superiores a 10 ng/mL en la fase folicular del ciclo menstrual o tras estímulo con 1-24 ACTH. En la mayoría de los sujetos con HSCNC la secreción de corticotropina (ACTH) es normal⁴. Se postula que el hiperandrogenismo suprarrenal se debe al defecto enzimático con aumento de precursores esteroidogénicos y conversión periférica de andrógenos, acompañado también de una hipersecreción de origen ovárico. El diagnóstico genético incluye el análisis del locus *CYP21A2*. Las deleciones, conversiones y mutaciones puntuales comprenden el 95% de las variantes génicas asociadas a HSC⁵. La presencia de una mutación leve en al menos uno de ambos alelos mutados se asocia a una capacidad enzimática suficiente para evitar la deficiencia de síntesis de cortisol y aldosterona, mientras que las mutaciones graves bialélicas conducen a la deficiencia de gluco- y mineralocorticoides, aunque la correlación genotipo-fenotipo no es absoluta.

La excepcional concurrencia de ambas entidades en un mismo paciente —de acuerdo con la prevalencia conocida de ambas condiciones, 1 caso por 1.3×10^6 individuos de la población general— y las implicaciones diagnóstico-terapéuticas de ésta no han sido reportadas.

Caso clínico

Mujer de 25 años sin alergias medicamentosas conocidas, fumadora de 7-8 cigarrillos/día y con antecedente de quiste tiroideo de 6 mm en el lóbulo tiroideo izquierdo. Entre sus antecedentes familiares destacaban el diagnóstico de una HSCNC en su hermana (genotipo *Ile172Asn/Val281Leu*). La madre y el padre eran portadores heterocigotos de los alelos mutados *Val281Leu* e *Ile172Asn*, respectivamente. La paciente acudía a seguimiento en la consulta de Endocrinología Reproductiva de nuestro centro por HSCNC —con el mismo genotipo que su hermana— diagnosticada en otro centro a los 7 años y 10 meses de edad tras debutar con

Tabla 1 Evolución analítica

Fecha (mes/año)	09/2019	09/2020	09/2021	11/2021	06/2022	10/2022
Colesterol total, mg/dL	139	132	114	123	149	134
HDL-colesterol, mg/dL	113	112	89	101	118	102
LDL-colesterol, mg/dL	20	14	15	19	24	25
Triglicéridos, mg/dL	28	26	50	15	32	31
Aspartato aminotransferasa, U/L (VN 4-50 U/L)	18	18	16	17	17	18
Alanina aminotransferasa, U/L (VN 5-40 U/L)	12	12	12	12	10	12
γ -glutamyl transferasa, U/L (VN 7-30 U/L)	13	11	10	9	12	13
Apolipoproteína B, mg/dL (VN 53-182 mg/dL)	-	-	-	< 11	-	-
Vitamina A, μ g/dL (VN 30-60 μ g/dL)	-	-	50,1	-	75	77,9
Vitamina E, μ g/dL (VN 500-1800 μ g/dL)	-	-	1083	-	961	1179

VN: rango de normalidad local, valores normales.

pubarquia prematura con edad ósea adelantada y acné. Se constató hiperandrogenemia confirmándose bioquímicamente el diagnóstico de HSCNC y posteriormente el genotipo referido. Se inició tratamiento con hidrocortisona inicialmente presentando menarquia espontánea a los 13 años. Ante la ausencia de control de la hiperandrogenemia se sustituyó hidrocortisona por dexametasona vespertina a los 17 años de edad. En el momento de su transición a nuestra consulta con 18 años la paciente no presentaba sobrepeso ni obesidad, había alcanzado su talla diana, refería menstruaciones regulares, y no tenía signos dermo-cutáneos de hiperandrogenismo. Se objetivó leve supresión del eje corticotropo (cortisol sérico tras estímulo convencional con 1-24 ACTH de 12 μ g/dL), por lo que se procedió a la reducción progresiva de la dosis glucocorticoidea hasta constatar una reserva funcional suficiente para su suspensión, manteniéndose asintomática desde el punto de vista clínico. Durante su curso evolutivo a la edad de 22 años se inició tratamiento con un anticonceptivo oral combinado compuesto de etinil-estradiol (30 μ g) y dienogest (2 mg) por dismenorrea. En diversas analíticas realizadas durante los 5 años de seguimiento en nuestra consulta de adultos se objetivaron colesterol total circulante < 150-130 mg/dL (hallazgo ya presente en analítica realizada a los 16 años de edad); concentraciones de LDL-colesterol repetidamente < 30 mg/dL, HDL-colesterol entre 80 y 110 mg/dL, y triglicéridos circulantes < 40 mg/dL, por lo que se decidió derivar a consulta monográfica de dislipemias familiares.

En la anamnesis dirigida se objetivó que su padre, de 66 años con antecedentes de hipertensión y VHB resuelta, se encontraba en seguimiento por el servicio de Gastroenterología por clínica de diarrea crónica 5-6 deposiciones diarias acuosas, sin productos patológicos con urgencia acompañante, con datos histológicos de colitis linfocítica, así como esteatosis hepática no alcohólica grave, y bajo tratamiento con budesonida oral, resin-colestiramina, loperamida a demanda y calcifediol por deficiencia de vitamina

D. Su último perfil lipídico presentaba unas concentraciones en ayunas circulantes de colesterol total de 135 mg/dL, HDL 54 mg/dL, LDL 45 mg/dL, y triglicéridos de 177 mg/dL. No tenía antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular en la familia. En la re-anamnesis de la paciente, esta se aquejaba de alteraciones gastrointestinales inespecíficas con aumento de la motilidad gástrica como único dato destacable. Los parámetros analíticos de función hepática y las concentraciones de vitaminas liposolubles se encontraban dentro del rango de la normalidad. No obstante, ante las alteraciones presentes en el perfil lípido ([tabla 1](#)) y los antecedentes familiares se sospechó una HBL familiar, procediéndose a realizar un estudio del DNA de la paciente, que se centró en la región codificante y regiones intrónicas adyacentes de los genes *APOB*, *ANGPTL3*, *PCSK9* y *MTTP* mediante NGS empleando el panel con tecnología KAPA HyperChoice de Roche desarrollado por el Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Asimismo, se realizó la técnica MLPA con el kit P062-D2 (MRC-Holland) y análisis posterior con el software Coffalyser.NET. Se encontró una interrupción en el marco de lectura por codón de parada prematuro debido a una sustitución sin sentido a nivel del ADNc NM.000384.2:c.7600C>T; cambio de aminoácido p.(Arg2534*) en el exón 26 del gen *APOB*, en heterocigosis; considerándose una variante patogénica. Ante este resultado se decidió ampliar el estudio genético a su progenitor, pendiente en el momento de esta publicación.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática, sin precisar tratamiento. Los valores analíticos se recogen en la [tabla 1](#).

Discusión

Presentamos el caso de una paciente con dos trastornos genéticos poco comunes. Según la CIE 11 la HBL familiar

(5C81.1) se considera una enfermedad rara, mientras que la HSCNC presenta una prevalencia global en nuestra área geográfica en torno al 0,1% de la población general, si bien constituye aproximadamente el 4% de las causas de hiperandrogenismo en consultas especializadas⁶, siendo el primer caso documentado en nuestro conocimiento de combinación de ambas patologías.

Varios estudios han investigado los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con HSCNC y clásica⁴, aunque los resultados son muy controvertidos^{7,8}, y la administración exógena de mineralo- y glucocorticoides, la dosis y duración del tratamiento podría encontrarse en la base de algunas alteraciones metabólicas descritas en adultos con HSC en comparación con población sin hiperandrogenismo funcional⁹. En cuanto al perfil lipídico, en la mayoría de los trabajos reportados los pacientes con HSCNC no presentan diferencias destacables respecto a controles sin hiperandrogenismo funcional. En pacientes obesos se ha informado un aumento de triglicéridos y niveles más bajos de HDL, en probable relación con el exceso de peso y el hiperandrogenismo^{5,6}. En cualquier caso, la paciente presentaba un patrón lipídico con niveles excesivamente bajos de LDL y triglicéridos, no siendo una presentación clásica en la HSCNC, además de cumplir los criterios de Fredrikson et al.¹⁰ para el diagnóstico de HBL, es decir, concentraciones plasmáticas de LDL bajas, ausencia de causas secundarias que expliquen esa alteración (malabsorción, desnutrición, infecciones graves, enfermedad hepática grave) y un familiar de primer grado potencialmente afecto.

En la HBL familiar las concentraciones circulantes de colesterol total, LDL, ApoB, y en ocasiones triglicéridos, se encuentran disminuidas por debajo del quinto percentil de la población de referencia¹. En plasma la ApoB se expresa de dos formas: ApoB-100 y ApoB-48; ambas codificadas por el gen *APOB* localizado en el cromosoma 2. ApoB-100 se expresa a nivel hepático siendo un componente de VLDL, IDL y LDL; también sirve como ligando del receptor de LDL. ApoB-48 se expresa a nivel intestinal formando parte de los quilomicrones¹¹. En la HBL familiar ApoB específica la mutación se localiza en el gen *APOB*; siendo la producción de codones prematuros de parada en el ARNm la mutación más frecuente². La traducción de estos ARNm conduce a la formación de ApoB truncadas que pierden la capacidad de formar lipoproteínas plasmáticas, y por consiguiente, de exportar lípidos del hígado e intestino al resto de órganos. La detección de una ApoB truncada en plasma sugiere que la mutación se localiza desde el exón 26 al exón 29 del gen *APOB*. Las ApoB truncadas más cortas que ApoB29-30, debido a mutaciones localizadas en los primeros 25 exones del gen no son secretadas, por tanto, no se pueden detectar en plasma¹¹. En la paciente se detectó una mutación en el exón 26 por un cambio de aminoácido que ocasiona un codón con parada prematura y la generación de ApoB anómalas. El progenitor del caso presentaba enfermedad por hígado graso grave, siendo esta una manifestación clínica frecuente en pacientes heterocigotos. Debido a la baja tasa de producción de ApoB-100 no mutada y al deterioro en el transporte de triglicéridos, el sistema de exportación de lípidos de VLDL está alterado², provocando la acumulación de lípidos a nivel hepático. De hecho, evidencias recientes relacionan la HBL familiar con el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular¹, aconsejándose la monitorización de enzimas

hepáticas y la realización de pruebas de imagen en caso de que estas se encuentren elevadas. Es importante el control y seguimiento, y se ha señalado que el pronóstico es grave cuando la enfermedad aparece en la infancia temprana y es excelente para la forma moderada sin citólisis o esteatosis. No obstante, en términos generales los sujetos heterocigotos no precisan ningún tratamiento específico, salvo suplementación de vitaminas liposolubles, en el caso de objetivar su deficiencia, con el objetivo de evitar complicaciones neurológicas. Subrayando la benignidad de esta condición en la mayoría de los casos, se ha relacionado esta heterocigosidad con una esperanza de vida prolongada en probable relación con un menor riesgo de eventos cardiovasculares.

Nuestro caso se trata del primer caso documentado de combinación de ambos trastornos genéticos. La lejanía de los genes responsables localizados en 2 cromosomas diferentes descarta un patrón de herencia conjunta por desequilibrio de ligamiento. Por otro lado, hipotetizar con algún tipo de ventaja evolutiva de dicha combinación puede ser controvertido, más allá de la longevidad observada en algunos sujetos heterocigotos con HBL familiar ApoB específica, dado que no existe evidencia de que la HSC no clásica merme la supervivencia de los sujetos que la padecen. Un potencial descenso de las concentraciones de andrógenos y progestágenos circulantes secundario a las concentraciones disminuidas de colesterol, como el observado en el primero de los casos tras la administración de estatinas en el hiperandrogenismo funcional¹², podría acompañarse de un incremento de la fertilidad de estas mujeres. No obstante, esta aseveración es meramente especulativa, más aun teniendo en cuenta que la mayoría de las mujeres con HSCNC conciben espontáneamente, y que el hiperandrogenismo funcional podría incluso constituir *per se* una ventaja evolutiva¹³. No obstante, estudios no disponibles en sucesivas generaciones de esta familia pudieran aportar alguna luz acerca de la posible asociación intrafamiliar de estas mutaciones, como se ha objetivado en otras enfermedades¹⁰.

Conclusiones

Presentamos el caso de una paciente con 2 trastornos genéticos heredados de sus progenitores de asociación excepcional. En caso de detectar signos o síntomas clínicos disonantes en la primera enfermedad conocida, es necesario plantearse la detección de otros trastornos genéticos concomitantes. El estudio genético parental y el seguimiento genético familiar en la descendencia es fundamental para valorar esta asociación.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Martínez-Hervás S, Real-Collado JT, Ascaso-Gimilio JF. Hypotriglyceridemias/hypolipidemias. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;23 Suppl:63–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.011>.
2. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *J Lip Res*. 2003;44:878–83, <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R300002-JLR200>.
3. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. APOB-Related Familial Hypobetalipoproteinemia. En: M. P. Adam, (eds.) et. al. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 2021.
4. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 2017;23:580–99, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmx014>.
5. Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine*. 2015;50:32–50, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-015-0656-0>.
6. Falhammar H, Filipsson Nyström H, Wedell A, Thorén M. Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:285–93, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-10-0877>.
7. De Vries L, Lebenthal Y, Phillip M, Shalitin S, Tenenbaum A, Bello R. Obesity and Cardiometabolic risk factors in children and young adults with non-classical 21-hydroxylase deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:698, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00698>.
8. Krysiak R, Kowalcze K, Marek B, Okopień B. Cardiometabolic risk factors in women with non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Acta Cardiol*. 2020;75:705–10, <http://dx.doi.org/10.1080/00015385.2019.1666964>.
9. Han TS, Conway GS, Willis DS, Krone N, Rees DA, Stimson RH, et al. & United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE) Relationship between final height and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia: United Kingdom congenital adrenal hyperplasia adult study executive (CaHASE). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1547–55.
10. Stanburg JB, Wyngaarden JB, Fredrikson DS. Familial lipoprotein deficiency (abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia and Tanger disease) The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw Hill; 1972. p. 493–530.
11. Tarugi P, Aversa M. Hypobetalipoproteinemia: Genetics, biochemistry, and clinical spectrum. *Adv Clin Chem*. 2011;54:81–107.
12. Shawish MI, Bagheri B, Musini VM, Adams SP, Wright JM. Effect of atorvastatin on testosterone levels. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1:CD013211, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013211.pub2>.
13. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2005;26:251–82, <http://dx.doi.org/10.1210/er.2004-0004>.