

Esteatosis hepática asociada a hipobetalipoproteinemia familiar heterocigótica. Presentación de un caso

B. Alapont Puchalt^a, M. Prósper Sierra^a, E. Ricart Álvarez^b y M. Navarro Hervás^b

^aCentro de Salud de Algemesí. Algemesí. Valencia.

^bServicio de Diagnóstico Biológico. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia. España.

RESUMEN

La esteatosis hepática constituye un problema de salud que en los últimos años ha adquirido una mayor importancia debido al aumento de casos detectados. El incremento en la realización de ecografías por diversos motivos, principalmente en pacientes asintomáticos con elevación crónica de transaminasas, podría justificar este aumento de la incidencia. Entre las causas más frecuentes de esteatosis hepática se incluyen el consumo de alcohol, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la hiperlipemia y el consumo de algunos fármacos. Ante un paciente con esteatosis hepática en el que se han descartado todas estas situaciones como posible etiología, deben plantearse otras posibles causas menos frecuentes, como son algunos trastornos metabólicos de carácter hereditario.

En la hipobetalipoproteinemia familiar el defecto radica en la apoproteína B (apo B), cuya síntesis está afectada y da lugar a formas truncadas de la apoproteína, lo que conlleva una marcada disminución de la excreción de las VLDL en el hígado y el consiguiente depósito de lípidos en los hepatocitos, especialmente en forma de triglicéridos.

Se presenta el caso de un varón de 23 años con criterios diagnósticos de hipobetalipoproteinemia familiar heterocigótica que cursa con hipertransaminasemia leve y esteatosis hepática asociadas a cifras de colesterol total, LDL, VLDL y apo B por debajo de los límites de la normalidad y con HDL normal. Además se realizó un estudio de perfil lipídico y ecografía hepática a los familiares de primer y segundo grado. En el estudio molecular del caso índice no se encontró afectación del gen de la apo B.

HEPATIC STEATOSIS ASSOCIATED WITH HETEROZYGOTIC FAMILIAL HYPOBETALIPOPROTEINEMIA

Fatty liver disease is now recognized as a major health burden, due to the greater number of cases that are being diagnosed. This trend could partly be explained by the increased use of liver ultrasonography in asymptomatic patients for various reasons, mainly persistent transaminase elevation. The most commonly reported risk factors associated with fatty liver disease are chronic alcohol intake, obesity, type 2 diabetes mellitus, hyperlipidemia, and some drugs. When these factors have been ruled out in a patient with a fatty liver, less frequent causes such as certain inherited metabolic disorders should be considered.

Familial hypobetalipoproteinemia is characterized by an alteration of apolipoprotein B (apo B) synthesis, leading to the secretion of truncated forms of the protein, which in turn leads to a marked reduction in excretion of very low-density lipoproteins from the liver and consequently to lipid deposits, especially triglycerides, in the hepatocytes.

We report the case of a 23-year-old man who met the diagnostic criteria for heterozygous familial hypobetalipoproteinemia. He presented with mild transaminase elevation and fatty liver. Total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol and apo B were below normal limits, while levels of high-density lipoprotein cholesterol were normal. Lipid profile determination and liver ultrasonography of first and second-degree relatives were also performed. Molecular studies of the index case revealed an unaffected apo B gene.

INTRODUCCIÓN

El término esteatosis hepática define un depósito excesivo de lípidos, principalmente triglicéridos, en el citoplasma de los hepatocitos. Aunque la prevalencia real en la población general es desconocida, se ha constatado que aproximadamente el 20% de los sujetos, a los que por diversos

Correspondencia: M. Prósper Sierra.
 Centro de Salud de Algemesí.
 Pza. de la Ribera, s/n. 46680 Algemesí. Valencia. España.
 Correo electrónico: mprospers@papps.org

Recibido el 2-9-2003; aceptado para su publicación el 4-11-2003.

TABLA I. Valores de lípidos y apoproteínas en los casos detectados en el cribado familiar

Caso	Sexo	Edad	Colesterol (mg/dl)	cLDL (mg/dl)	cHDL (mg/dl)	cVLDL (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	Apo B (mg/dl)	Apo A1 (mg/dl)
II 2	V ^b : varón	61	97	47	31	18	92	45	116
II 4	M ^b : mujer	51	115	62	43	11	53	54	115
III 2 ^a	V	23	59	27	34	5	18	17	94
III 3	V	20	58	18	36	4	22	19	102
III 4	V	17	63	12	45	6	29	15	122
III 5	M	25	104	55	44	15	23	44	97

^aIII 2: caso índice.

Valores de referencia: colesterol total, 130-200 mg/dl; cHDL, 35-60 mg/dl; cLDL, 65-150 mg/dl; cVLDL, 5-35 mg/dl; triglicéridos, 40-160 mg/dl; apo B, 55-140 mg/dl; apo A1, 110-205 mg/dl.

Apo A1: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

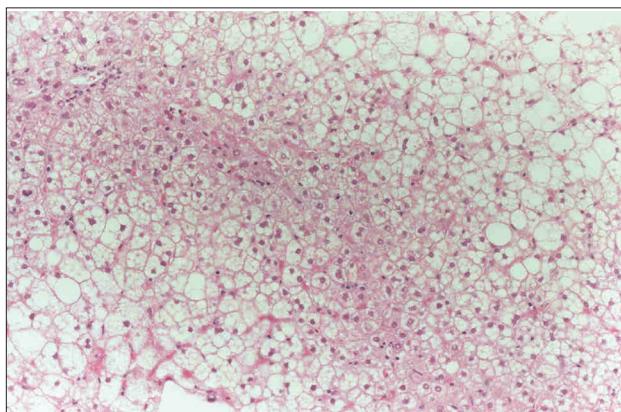


Fig. 1. Esteatosis macrovesicular/microvesicular. Tinción con hematoxilina-eosina (20×10). Vacuolas de lípidos presentes en el citoplasma de los hepatocitos.

motivos se les realiza una ecografía, presentan signos de esteatosis hepática^{1,2}. Durante los últimos años constituye un problema de salud emergente por un aumento considerable de casos diagnosticados. Este aumento puede justificarse fundamentalmente por el incremento del número de ecografías hepáticas realizadas para el estudio de pacientes con elevación crónica de transaminasas^{2,3}.

La etiología clásicamente relacionada con la esteatosis hepática ha sido el consumo excesivo de alcohol. Sin embargo, desde hace varias décadas se comienzan a describir casos de esteatosis hepática en pacientes sin antecedentes de hábito enólico y que posteriormente se han relacionado con distintos factores de riesgo, entre los que destacan la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la hiperlipemia, la derivación yeyunoileal, la nutrición parenteral y el consumo de algunos fármacos^{2,4}. Otras causas infrecuentes son algunos trastornos metabólicos hereditarios, como las disbetalipoproteinemias, especialmente la abetalipoproteinemia y la hipobetalipoproteinemia familiar (HBLF) homocigótica^{5,6}, aunque también se han descrito algunos casos de esteatosis hepática en individuos afectados de HBLF heterocigótica^{7,9}.

Se presenta el caso de un varón afectado de HBLF heterocigótica que cursa con esteatosis hepática, en el que no se ha encontrado afectación en el gen de la apolipoproteína B (apo B).

En España sólo se han descrito hasta este momento 6 familias afectadas de HBLF^{10,11}.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 23 años que presentaba hipertransaminasemia leve como hallazgo casual de forma mantenida en los últimos 6 meses.

No reconocía hábitos tóxicos ni tomaba fármacos de forma habitual. Como antecedentes personales destacaban una diarrea crónica con retroceso ponderal en el primer año de vida que requirió ingreso hospitalario durante un mes, sin llegar al diagnóstico etiológico, ligero retraso mental y beta-talassemia *minor* de herencia materna.

En el estudio analítico realizado se detectaron, además de la hipertransaminasemia (transamínsa glutámicoxalacética [GOT], 37 U/l; transamínsa glutamicopirúvica [GPT], 92 U/l), unas cifras de lípidos por debajo de los límites de la normalidad: colesterol total, 61 mg/dl, con cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad) 32 mg/dl, cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) 20 mg/dl, cVLDL (colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad) 9 mg/dl, triglicéridos 43 mg/dl. El resto de los parámetros analíticos solicitados fueron normales (gamma-glutamil transferasa [GGT], fosfatasa alcalina, básico de coagulación, bilirrubina fraccionada, proteínas totales, albúmina, proteinograma, hormonas tiroideas, metabolismo del hierro, serología vírica, alfa-1 antitripsina y ceruloplasmina).

La ecografía hepatoabdominal demostró una marcada esteatosis hepática difusa, y el resto de la exploración fue normal. Se le realizó una biopsia hepática, que reveló la presencia de numerosas microvacuolas y macrovacuolas grasas en el citoplasma de los hepatocitos, que desplazaban ocasionalmente los núcleos. La distribución de la esteatosis era acinar. Los espacios portas no revelaban alteraciones microscópicas, y no se identificaron infiltrados inflamatorios intraparenquimatosos ni la presencia de lipogranulomas. El diagnóstico histológico fue de esteatosis grave microvesicular/macrovesicular sin esteatohepatitis (fig. 1).

El padre del paciente también refería cifras anormalmente bajas de lípidos plasmáticos y presentaba imagen sugestiva de esteatosis hepática en una ecografía realizada previamente.

Ante la presencia de hígado graso asociado a cifras significativamente bajas de lípidos plasmáticos con una probable asociación familiar y tras descartar otras posibles causas frecuentes de esteatosis, como el consumo de alcohol, diabetes tipo 2, obesidad y fármacos, se sospechó una disbetalipoproteinemia como posible etiología. Se completó el estudio lipídico del paciente por ultracentrifugación donde se confirmaron las cifras anormalmente bajas de colesterol total (59 mg/dl), cLDL normal además de una apo B de 17 mg/dl (55-140) y apo A1 de 94 mg/dl (110-205), vitamina E de 7 µg/ml (5-20) y vitamina A de 0,73 mg/l (0,2-0,5). Se realizó un frotis de sangre periférica en el que no se observaron acantocitos ni otras alteraciones morfológicas. En cuanto a la digestión en heces se detectaron de 2 a 4 gotas de grasa neutra por campo con resto de principios inmediatos bien digeridos. El fondo de ojo descartó la presencia de retinitis pigmentaria.

Los hallazgos clínicos y la asociación familiar apoyaban el diagnóstico de HBLF de tipo heterocigótico como posible causa etiológica. Se inició un estudio familiar (fig. 2), solicitando un perfil lipídico (con apoproteínas) y perfil hepático a los familiares de primer y segundo grado del caso índice. Siempre que se detectaron cifras de lípidos anormalmente bajas, se remitió una muestra a un laboratorio externo para la confirmación por ultracentrifugación y se realizaron ecografías hepáticas (tabla I).

Se realizó un estudio molecular en el caso índice, en el que no se encontró afectación del gen de la apo B.

DISCUSIÓN

Dentro de las causas poco frecuentes de esteatosis hepática se incluye un grupo heterogéneo de trastornos del me-

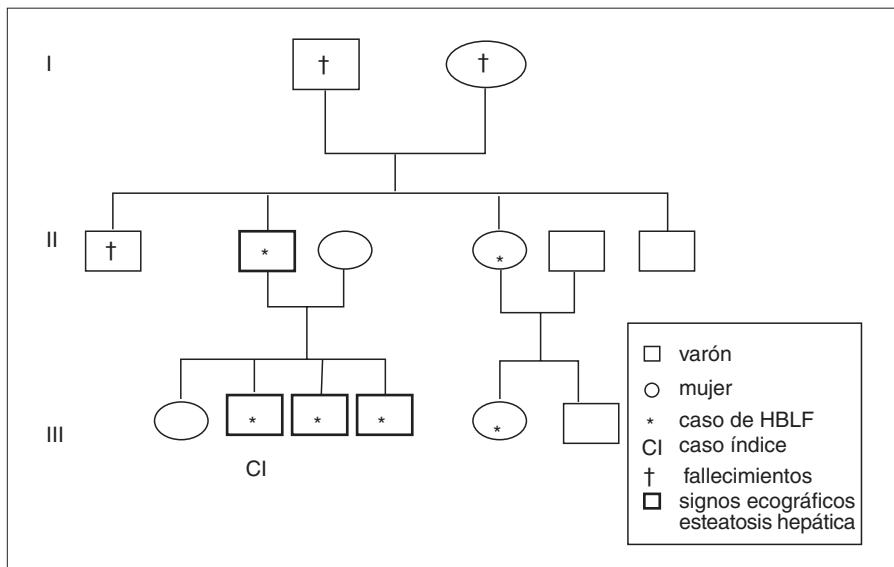


Fig. 2. Genograma familiar.

tabolismo de los lípidos de carácter hereditario, entre los que se encuentran las disbetaipoproteinemias, donde el fallo se localiza en la apo B. De este grupo de trastornos los más representativos son la abetalipoproteinemia y la HBLF, relativamente más frecuente que la anterior.

En la abetalipoproteinemia el defecto radica en la proteína microsomal transportadora de quilomicrones (MTP). Se transmite de forma autosómica recesiva y sus manifestaciones clínicas suelen ser graves desde la infancia, con esteatorrea y malabsorción de vitaminas liposolubles que producen alteraciones neurológicas (retraso mental, ataxia, corea), oculares (retinitis pigmentaria) y hematológicas (acantocitosis).

La HBLF se presenta con un patrón de herencia autosómica codominante. El defecto se produce generalmente por una mutación del gen de la apo B, localizado en el cromosoma 2. Hasta el momento se han descrito numerosas mutaciones (deleciones o mutaciones puntuales) en dicho gen, pero también se han observado algunos casos con fenotipo de HBLF en los que el gen de la apo B es normal. Esto podría deberse a la afectación de un gen distinto o a una excesiva actividad de los receptores de las LDL¹². El resultado es la síntesis de formas truncadas de la apo B, lo que conlleva que las lipoproteínas que la contienen (LDL, VLDL y quilomicrones) estén a concentraciones plasmáticas anormalmente bajas (por debajo del percentil 5) con cifras normales de HDL.

La proteína completa de la apo B (apo B100) contiene 4.536 aminoácidos. Los truncamientos son designados según una nomenclatura «centil», dependiendo de la longitud de la proteína resultante con respecto a la apo B100. Si la apo B truncada es superior a la apo B48, la capacidad de formación de quilomicrones en el intestino no se ve afectada. En el hígado, estas formas truncadas de apo B afectan a la síntesis y a la secreción de VLDL (precursor de la LDL), que requieren apo B100¹³. Todo ello lleva a una marcada disminución de la excreción de cVLDL del hígado a la sangre periférica, por lo que los triglicéri-

dos se pueden acumular en los hepatocitos, dando lugar a la formación de un hígado graso⁶.

Clínicamente, los homocigotos presentan valores plasmáticos de apo B y lipoproteínas muy bajos o ausentes y dan lugar a un cuadro similar al de la abetalipoproteinemia. Los heterocigotos presentan valores de apo B y lipoproteínas que la contienen inferiores en un 25-40% a los normales. El alelo normal puede formar apo B completa, aunque a concentraciones menores de lo que se esperaría si los 2 alelos funcionaran normalmente¹⁴. Clínicamente suelen estar asintomáticos, y muchos son identificados de forma casual o durante estudios de cribado familiar.

El caso que se presenta cumple los criterios de Fredrickson et al¹⁵ para el diagnóstico de HBLF heterocigoto: bajas concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad, ausencia de otros trastornos que puedan causar una hipobetalipoproteinemia secundaria (malnutrición, malabsorción intestinal, enfermedades endocrinas, enfermedades hepáticas graves e infecciones graves) y la detección de un patrón similar en un familiar de primer grado.

Se realizó un estudio molecular del gen de la apo B del paciente y no evidenció ninguna anomalía. Se recomendó ampliar el estudio a familiares sanos y con HBLF para realizar un barrido genómico que pudiera detectar un nuevo gen implicado en el fenotipo de la hipobetalipoproteinemia. El alto número necesario de familiares (de 15 a 20), así como la negativa de una gran parte de ellos a someterse al análisis genético pertinente, han imposibilitado hasta la fecha realizar dicho barrido genómico.

Diversos estudios observacionales y ensayos clínicos han sugerido que los individuos con hipocolesterolemia tienen menor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, aunque podrían tener mayor riesgo de presentar otro tipo de alteraciones como hemorragias, algunos tipos de neoplasia y esteatosis hepática, entre otros¹⁶.

Se considera que la HBLF puede ser un factor predisponente, sobre el que podrían actuar otros factores precipi-

tantes (consumo de alcohol u otras sustancias tóxicas, factores endocrino-metabólicos o infecciones) para el desarrollo de la esteatosis^{16,17}. De momento se desconoce la evolución a largo plazo de este tipo de esteatosis, por lo que sería recomendable la realización de controles periódicos en estos pacientes. En cuanto al tratamiento de la HBLF, se basa sobre todo en el consejo genético y la restricción de los ácidos grasos de cadena larga en la dieta⁶. Ante un paciente que presente esteatosis hepática en el que se hayan descartado las causas más frecuentes, especialmente si se asocian a valores de lípidos por debajo de la normalidad, habrá que tener en cuenta la HBLF heterocigótica como posibilidad diagnóstica.

AGRADECIMIENTO

Por su desinteresada e inestimable colaboración en el análisis genético-molecular, queremos dar las gracias a los doctores Miguel Pocovi, del Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular de la Facultad de Ciencias (Universidad de Zaragoza), y a Sigrid Fouchier, del Department of Vascular Medicine del Academic Medical Center (Amsterdam, Países Bajos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Falk-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26.
2. Andrade RJ, García-Escáño MD. Esteatosis hepática. *Med Clin (Barc)* 2000;114:574-6.
3. Kichian K, McLean R, Gramlich LM, Bailey RJ, Vain JV. Nonalcoholic fatty liver disease in patients investigated for elevated liver enzymes. *Can J Gastroenterol* 2003;17:38-42.
4. Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:246-58.
5. Piñol V, Bessa X, Bruguera M, Rodés J. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica. Análisis comparativo. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:57-61.
6. 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;111:1125-33.
7. Hagve TA, Myrseth LE, Schrumpf E, Blomhoff JP, Christoffersen B, Elsgo K, et al. Liver steatosis in hypobetalipoproteinemia. A case report. *J Hepatol* 1991;13:104-11.
8. 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;92:339-42.
9. 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;25:379-82.
10. Diego MA, Cortijo C. Hipobetalipoproteinemia familiar. Descripción de una familia y revisión de las aportaciones españolas. *An Esp Pediatr* 2002;56:64-7.
11. Gasso M, Espin B, Gomez J, Rodríguez R, Camacho MV, Gámez F, et al. Familial hypobetalipoproteinemia. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:608-11.
12. Elias N, Patterson BW, Schonfeld G. In vivo metabolism of apoB, apoA-I, and VLDL triglycerides in a form of hypobetalipoproteinemia not linked to the apoB gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1309-15.
13. Jingshi W, 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;40:955-9.
14. Elias N, Patterson B, Schonfeld G. Decreased production rates of VLDL triglycerides and apoB-100 in subjects heterozygous for familial hypobetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2714-21.
15. Fredrickson DS, Gotto AM, Levy RI. Familial lipoprotein deficiency (abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia and Tanger disease). En: Stanburg JB, Wyngaarden JB, Fredrikson DS, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 1972; p. 493-530.
16. Tarugi P, Lonardo A, Ballarini G, Ersamer L, Tondelli E, Bertolini S, et al. A study of fatty liver disease and plasma lipoproteins in a kindred with familial hypobetalipoproteinemia due to a novel truncated form of apolipoprotein B (apo B-54.5). *J Hepatol* 2000;33:361-70.
17. Schonfeld G, Patterson BW, Yablonskiy DA, Tanoli TSK, Averna M, Elias N, et al. Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: triglyceride assembly into VLDL particles is affected by the extent of hepatic steatosis. *J Lipid Res* 2003;44:470-8.