

M. Oltra Benavent, M. Chirivella
Casanova¹, A. Pereda Pérez, C. Ribes
Konickx, J. Ferrer Calvete

An Esp Pediatr 1997;47:195-198.

Enfermedad de Anderson (esteatorrea por retención de quilomicrones): Criterios diagnósticos

Introducción

La enfermedad de Anderson, descrita por primera vez en 1961⁽¹⁾, parece estar actualmente bien individualizada como una afección hereditaria, rara, de transmisión autosómica recesiva, que altera la síntesis y secreción de quilomicrones produciendo esteatorrea y retraso pondoestatural ya desde los primeros meses de vida. El estudio de su patrón lipoproteico es fundamental para diferenciarla de otras entidades relacionadas como la abetalipoproteinemia, abetalipoproteinemia normotriglicéridica y la hipobetalipoproteinemia homocigota y heterocigota.

Nuestros dos pacientes aquí descritos se suman a la escasa casuística publicada, cumpliendo rigurosos criterios de diagnóstico tanto en el momento de su presentación como durante su evolución. Su seguimiento clínico y analítico a largo plazo intenta demostrar la permanencia en el tiempo del patrón lipídico característico, a pesar de la mejoría clínica tras tratamiento adecuado, lo cual sería fundamental para el diagnóstico diferencial con otras entidades que muestran patrones similares aunque secundarios, revirtiendo a valores normales tras tratamiento.

Observaciones clínicas

Caso 1

Varón remitido a nuestro hospital a la edad de 1 año y 2 meses para estudio de mala curva ponderal y diarrea de características malabsortivas. Desde los primeros días de vida presenta episodios de gastroenteritis que no mejoran con dietas de exclusión (lactosa, proteínas de vacuno y gluten sin biopsia previa).

Entre los antecedentes personales fisiológicos refiere una gestación a término sin patología, parto eutócico con llanto inmediato, peso al nacimiento de 2.350 gramos e ictericia fisiológica. Tomó lactancia materna durante 15 días. Se introdujo el gluten al tercer mes de vida. No presenta antecedentes familiares contributorios, siendo los padres no consanguíneos.

A la exploración su peso es de 8.730 g (percentil = 3) y su talla de 78 cm (percentil 50-75); se observa palidez marcada

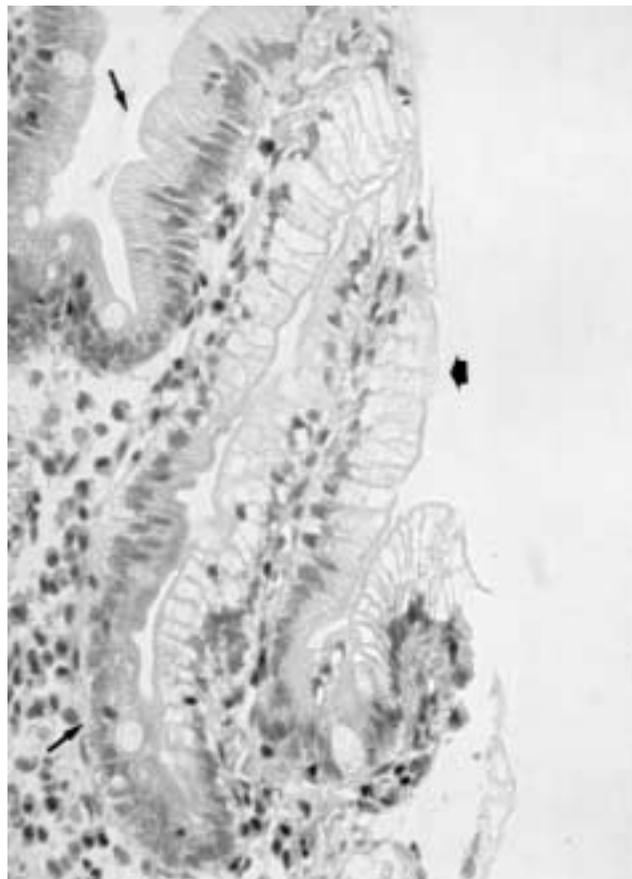


Figura 1. Microscopía óptica (HE 10x20). Detalle del extremo de 2 vellosidades intestinales donde se observan microvacuolas intracitoplasmáticas (flecha gruesa) en contraste con zonas de epitelio normal (flecha fina).

de piel y mucosas, desnutrición con escaso panículo adiposo, distensión abdominal, hepatomegalia de 3 cm bajo reborde costal y microadenopatías axilares, siendo el resto de exploración normal.

Las investigaciones iniciales demuestran la existencia de una esteatorrea importante y una anemia con anisocitosis, poiquilocitosis e incluso acantocitosis en una de las muestras. El colesterol plasmático está disminuido (72 mg/dl). En las investigaciones etiológicas sólo se encontró una parasitosis intestinal por *Giardia lamblia* que fue tratada con metronidazol. La biopsia intestinal fue informada como existencia de mínimos cambios

Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas,

¹Servicio de Anatomía Patológica. Hospital «La Fe». Valencia.

Correspondencia: Dr. J. Ferrer Calvete. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas. Hospital Infantil «La Fe». Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: Septiembre 1996

Aceptado: Marzo 1997



Figura 2. Microscopía electrónica (x5.000). Enterocitos con citoplasma repleto de vacuolas lipídicas rodeadas por membranas; algunas vacuolas son confluentes (flecha).

en la mucosa sin otras alteraciones.

Durante 2 años el paciente no acudió a las revisiones, siendo visto de nuevo al persistir la mala curva ponderal y la esteatorrea. Se realizó un tránsito intestinal completo cuyos resultados eran compatibles con linfangiectasia intestinal. Una segunda biopsia intestinal fue informada como atrofia parcial de vellosidades, y fue precisa una tercera biopsia intestinal realizada a los 5 años de edad para iniciar la sospecha de hipolipoproteinemia ante los hallazgos compatibles a microscopía óptica y electrónica (Figs. 1 y 2).

El estudio de lípidos y lipoproteínas plasmáticas, así como la ausencia de quilomicronemia tras sobrecarga grasa demostró un patrón de enfermedad de Anderson por retención de quilomicrones (Tabla I). El estudio en los familiares fue normal.

El tratamiento dietético aportando los lípidos en forma de triglicéridos de cadena media (MCT) y suplementos de vitaminas liposolubles mejoró el estado nutricional. Actualmente, tras 7 años de seguimiento desde su diagnóstico, presenta un peso en el percentil = 50, no ha manifestado ninguna complicación neurológica ni oftalmológica relacionada con déficit de vitaminas liposolubles (vitaminas E y A), y el patrón de lípidos y li-

poproteínas, así como los hallazgos en la biopsia intestinal permanecen invariables. Los aportes de vitaminas E y A, no obstante, son elevados para mantener niveles normales. También ha precisado dosis periódicas de vitamina K por alteraciones en el tiempo de protrombina.

Caso 2

Mujer remitida a nuestro hospital a los 2 años de edad por anorexia, distensión abdominal, estancamiento ponderal y diarrea de características malabsortivas. Había recibido diversos tratamientos dietéticos de exclusión sin mejoría; asimismo, se realizó una biopsia intestinal en otro centro informada como normal.

Entre los antecedentes personales fisiológicos refiere un embarazo de curso normal, parto eutócico, peso al nacimiento de 4.150 g, con llanto inmediato y ausencia de patología perinatal. Recibió alimentación con fórmula adaptada desde el nacimiento introduciéndose el gluten al 6º mes de vida. Entre los antecedentes familiares destaca madre esplenectomizada por causa no referida y padres no consanguíneos.

A la exploración presentaba un peso de 12.700 g (percentil = 25) y una talla de 89 cm (percentil = 50). Se observaba gran distensión abdominal, adenopatías laterocervicales y signos de desnutrición con masas musculares hipotróficas y escaso pániculo adiposo, siendo el resto normal.

Las investigaciones iniciales demostraron esteatorrea importante, anisocitosis e hipocromía sin acantocitosis, y colesterol plasmático disminuido (83 mg/dl). En las investigaciones etiológicas los hallazgos positivos fueron un tránsito intestinal completo compatible con linfangiectasia intestinal y una biopsia intestinal con hallazgos de atrofia parcial vellositaria sin otras alteraciones. Con la sospecha de enteropatía por gluten estuvo dos años con dieta exenta de gluten sin mejoría, y fue en la segunda biopsia intestinal donde ante los hallazgos a las microscopías óptica y electrónica compatibles con hipolipoproteinemia (Figs. 1 y 2), se inició el estudio de lípidos y lipoproteínas (Tabla I). El patrón encontrado, así como la ausencia de quilomicrones tras sobrecarga grasa estableció el diagnóstico de enfermedad de Anderson por retención de quilomicrones. El estudio familiar fue normal.

El tratamiento dietético con aporte de lípidos en forma de MCT y suplementos de vitaminas liposolubles en cantidades elevadas para mantener niveles normales, mejoró el estado nutricional. Precisó igualmente dosis periódicas de vitamina K por presentar alteraciones en el tiempo de protrombina.

En el momento actual, tras 4 años de su diagnóstico, tiene un peso en el percentil = 50, no ha presentado ninguna complicación neurológica ni oftalmológica y presenta un patrón de lípidos y lipoproteínas invariable. Asimismo, permanecen invariables los hallazgos en la mucosa intestinal.

Para la determinación del patrón lipídico se realizó extracción de sangre venosa tras 12 horas de ayuno, determinándose: colesterol total mediante la clásica técnica CHOD-PAP; colesterol-LDL y colesterol-VLDL mediante técnica de Burstein y cols.⁽²⁾, modificada por Ichikawa y cols.⁽³⁾; colesterol-HDL por

Tabla I Valores de lípidos, lipo y apolipoproteínas plasmáticas, en mg/dl

| | Edad (años) | TGS | CT | C alfa | C beta | ApoB | ApoA | ApoAI | QM |
|------------------|-------------|-------|---------|--------|---------|-------|---------|---------|----|
| Paciente 1 | 5 | 70 | 57 | 13 | 44 | 45 | 70 | - | ND |
| | 12 | 77 | 59 | 18 | 41 | 57 | - | 52 | ND |
| Paciente 2 | 4,5 | 63 | 66 | 19 | 47 | 50 | 72 | - | ND |
| | 9,5 | 68 | 110 | 29 | 81 | 77 | - | 53 | ND |
| Valores normales | | 45-90 | 140-200 | 25-50 | 110-145 | 50-90 | 152-215 | 104-132 | |

TGS: triglicéridos; CT: colesterol total; C alfa: colesterol HDL; C beta: colesterol LDL + VLDL; QM: quilomicrones tras sobrecarga grasa; ND: no detectable.

Tabla II Diagnóstico diferencial de las hipobetalipoproteinemias

| | Triglicéridos | C total | C-LDL | C-HDL | ApoB | Apo AI | Herencia |
|--|---------------|---------------|---------|----------|---------------|--------|----------|
| Abetalipoproteinemia | Muy bajo | Muy bajo | Ausente | Normal | Ausente | Normal | AR |
| Abetalipoproteinemia normotriglicéridica | Normal* | Bajo | Ausente | Bajo | Ausente | Bajo | AR ? |
| Hipobetalipoproteinemia homocigota | Muy bajo | Muy bajo | Ausente | Normal | Ausente | Normal | AD |
| Hipobetalipoproteinemia heterocigota | Bajo o Normal | Bajo o Normal | Bajo | Variable | Normal | Normal | AD |
| Enfermedad de Anderson (retención quilomicrones) | Normal** | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo o Normal | Bajo | AR |

C: colesterol; *Con aumento tras sobrecarga grasa; **Sin aumento tras sobrecarga grasa; AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante.

la diferencia entre colesterol total y colesterol LDL + VLDL; triglicéridos mediante técnica de Sugiura⁽⁴⁾; apoproteínas AI y B por el método inmunoturbidimétrico basado en la técnica de Henk y Schlierf⁽⁵⁾ utilizando antisueros del Instituto Behring. Todas estas técnicas han sido adaptadas al autoanalizador RA 1000 de Technicon.

Los valores de normalidad son los proporcionados por nuestro laboratorio con dicha metodología a partir de un grupo de controles pediátricos (media \pm 2 desviaciones estándar).

Comentarios

Actualmente tal vez a un pediatra no le sea difícil valorar a un paciente con hipercolesterolemia, ya que la información en los últimos años sobre este tema ha sido abundante; sin embargo, algo más confuso puede encontrarse ante el hallazgo de una hipocolesterolemia.

Dentro del conjunto de las enfermedades que se asocian con hipocolesterolemia⁽⁶⁾ la enfermedad de Anderson o por retención de quilomicrones se incluye en el diagnóstico diferencial de aquellas que se asocian, asimismo, con hipobetalipoproteinemia. La tabla II muestra las entidades descritas con sus diferencias bioquímicas, en base a los hallazgos recopilados por diversos autores⁽⁶⁻¹²⁾.

El diagnóstico de nuestros dos pacientes se ha establecido en base a los siguientes criterios:

1. Una clínica compatible, por presentar los hallazgos clásicos de retraso ponderal, diarrea crónica de características malabsortivas con esteatorrea importante y deficiencia de vitaminas liposolubles, ya desde los primeros meses de vida.

2. Histológicamente por encontrar enterocitos repletos de microvacuolas lipídicas intracitoplasmáticas.

3. Bioquímicamente por presentar un patrón de hipocolesterolemia con disminución de las fracciones HDL y LDL del colesterol, disminución de Apo AI con Apo B normal o levemente disminuida, triglicéridos normales, y ausencia de quilomicronemia tras sobrecarga grasa.

4. Estudio familiar de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas normal, determinando un carácter de herencia autosómica recesiva.

5. Y por último, una persistencia de los tres primeros criterios en el tiempo a pesar del tratamiento (7 y 4 años de seguimiento, respectivamente, en nuestros pacientes).

Todos los criterios anteriores han sido referidos en las dos series de pacientes más amplias publicadas^(8,9). Además, estos autores refieren otros hallazgos que nosotros no hemos podido determinar como hipocalciuria, osteoporosis, disminución de

fosfolípidos y disminución de Apo C y Apo AII.

A diferencia de los pacientes descritos en estas dos series, ninguno de nuestros dos casos ha presentado, hasta el momento, alteraciones neurológicas periféricas ni oftalmológicas, ya sea de forma clínica o subclínica; no obstante, seguimos realizando revisiones periódicas.

Es especialmente significativo el retraso en el diagnóstico definitivo de nuestros pacientes, explicable por la inespecificidad de la clínica presentada, lo cual retrasa la realización de las pruebas especiales como la microscopía electrónica de la mucosa intestinal y el estudio de lipo y apolipoproteínas, mientras se descartan otras entidades más frecuentes. La media de edad en el diagnóstico de la serie de 8 pacientes presentada por Roy y cols.⁽⁸⁾ es de 9 años con un rango de 1 a 16 años.

Los hallazgos en la mucosa intestinal en las microscopías óptica y electrónica son similares a los descritos previamente, si bien, en cualquier caso, será necesaria la tinción con la técnica de OIL RED-O para mostrar los acúmulos lipídicos en las células de revestimiento vellositario, pues, en general, podrían no observarse lesiones con la técnica de hematoxilina-eosina.

Consideramos que nuestra aportación más importante es la comprobación de la persistencia en el tiempo de los criterios establecidos a pesar de la recuperación del estado nutricional tras el tratamiento, lo cual definiría el carácter de entidad clínica primaria determinada genéticamente, frente a otros estados de hipocolesterolemia y vacuolización de la mucosa intestinal secundarios a otras enfermedades y que desaparecen al tratar ésta. Quizá la no confirmación de este criterio de invariabilidad pudiera aumentar de forma falaz la incidencia de casos de enfermedad de Anderson comunicados.

En cuanto al tratamiento, la respuesta al aporte de triglicéridos de cadena media, junto a grandes dosis de vitaminas liposolubles fue satisfactorio coincidiendo con lo descrito.

La etiología sobre esta enfermedad se mantiene aún hoy desconocida. Aunque en un principio se pensó en un defecto de síntesis de la Apo B como causa de la retención de quilomicrones en el enterocito, estudios posteriores con técnicas de anticuerpos policlonales y monoclonales contra fracciones antigénicas de Apo B (B-100 y B-48) no apoyan esta hipótesis⁽¹³⁾. Más recientemente estudios de biología molecular aplicados al gen, hoy conocido, de la Apo B descartan su participación en la etiología, hipotetizando que probablemente se trate de un defecto posttransduccional de dicho gen o de una mutación en otro gen encargado de codificar alguna proteína esencial para el ensamblaje o la secreción de las lipoproteínas^(14,15).

Bibliografía

- 1 Anderson C, Townley RRW, Freeman M, Johansen P. Unusual causes of steatorrhea in infancy and childhood. *Med J Aust* 1961; **11**:617-622.
- 2 Buernstein M, Schelnik KR, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res* 1970; **11**:583-586.
- 3 Ishikawa TT, Brazier JB, Steiner PMS, Stewart LE, Gartside PS, Gluck CJ. A study of the heparin-manganese chloride method for determination of plasma lipoprotein cholesterol concentration. *Lipids* 1976; **11**:628-633.
- 4 Sugiura M, Oikawa T, Hirano K, Maeda H, Yoshimura H, Karatsu T. A simple colorimetric method for determination of serum triglycerides glycerol with lipoprotein lipase and glycerol dehydrogenase. *Clin Chem Acta* 1977; **81**:125-130.
- 5 Henck CC, Schlierf G. Nephelometry of apolipoprotein B in human serum. *Clin Chem* 1979; **25**:221-226.
- 6 Granot E, Deckelbaum RJ. Hypocolesterolemia in childhood. *J Pediatr* 1989; **115**:171-185.
- 7 Levy E, Chouraqui JP, Roy CC. Steatorrhea and disorders of chylomicron synthesis and secretion. *Pediatr Clin North Am* 1988; **35**:53-67.
- 8 Roy CC, Levy E, Green PHR, Sniderman A, Letarte J, Buts JP y cols. Malabsorption, hypocolesterolemia, and fat-filled enterocytes with increased intestinal apoprotein B. Chylomicron retention disease. *Gastroenterology* 1987; **92**:390-399.
- 9 Lacaille F, Bratos M, Bouma ME, Jos J, Schmitz J, Rey J. La maladie d'Anderson. Étude clinique et morphologique de 7 cas. *Arch Fr Pediatr* 1989; **46**:491-498.
- 10 Hebert PN, Assman G, Gotto AM Jr, Fredrickson DS. Familial lipoprotein deficiency: abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia and Tangier disease. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS (eds). *The metabolic bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 1982;589-621.
- 11 Takashima Y, Kodama T, Iida H, Kawamura M, Aburadani H, Itakura H y cols. Normotriglyceridemic betalipoproteinemia in infancy: An isolated apolipoprotein deficiency. *Pediatrics* 1985; **75**:541-546.
- 12 Cottrill C, Glueck CJ, Leuba V, Millet F, Puppione D, Brown WV. Familial homozygous hypobetalipoproteinemia. *Metabolism* 1974; **23**:779-791.
- 13 Bouma ME, Beucler I, Aggerbeck LP, Infante R, Schmitz J. *J Clin Invest* 1986; **78**:398-410.
- 14 Pessah M, Benlian P, Beucler I, Loux N, Schmitz J, Junien C, Infante R. Anderson's disease: genetic exclusion of the apolipoprotein-B gene in two families. *J Clin Invest* 1991; **87**:367-370.
- 15 Strich D, Goldstein R, Phillips A, Shemer R, Golberg Y, Razin A, Freier S. Anderson's disease: No linkage to the Apo B locus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; **16**:257-264.