

B. Bonet Serra<sup>1,2</sup>, R. Henry Knopp<sup>2</sup>

*An Esp Pediatr* 1999;50:71-73.

### Hiperlipoproteinemia del tipo III en una niña con enfermedad de Wilson

#### Introducción

Las hiperlipemias que producen una elevación en los niveles plasmáticos de colesterol, constituyen uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Entre las diferentes hiperlipemias que se manifiestan en la infancia, la hiperlipoproteinemia del tipo III es extraordinariamente rara<sup>(1-3)</sup>. Los pocos casos descritos se han asociado a estados donde existe un aumento en la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o a una disminución en el aclaramiento de las mismas, como sucede en la insuficiencia renal o en el hipotiroidismo<sup>(3-6)</sup>. En el presente artículo describimos un caso de hiperlipoproteinemia del tipo III, asociado a enfermedad de Wilson.

#### Caso clínico

A.B. tenía 7 años cuando fue remitida por su pediatra a la Northwest Lipid Research Clinic (NWLRC), al objetivarse en una determinación de colesterol unos valores de 350 mg/dL. Tras 12 horas de ayuno, los niveles de colesterol y triglicéridos fueron respectivamente de 368 y 465 mg/dL.

**Antecedentes personales.** Sin interés.

**Antecedentes familiares.** No existían en ningún miembro de la familia antecedentes de hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia, enfermedades cardiovasculares en familiares menores de 55 años, o de hepatopatías.

**Examen físico.** Fue normal, no presentando organomegalias ni anomalías cutáneas u oculares, sugerentes de alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas y/o el cobre. Tampoco se observó deterioro cognitivo ni signos neurológicos extrapiramidales.

**Evaluación.** En la NWLRC, tras un período de 12 horas de ayuno, se repitió la valoración de colesterol total y triglicéridos en plasma, así como en las diferentes fracciones de lipoproteínas (Tabla I). Debido a que los elevados niveles de triglicéridos no hacían fiable el cálculo de la concentración de colesterol en las distintas fracciones de lipoproteínas

(VLDL, LDL y HDL) utilizando la fórmula de Friedewald se llevó a cabo el aislamiento de las mismas mediante ultracentrifugación secuencial<sup>(7)</sup>. Se determinó la concentración de colesterol y triglicéridos en las tres fracciones de lipoproteínas (Tabla I), observándose unos niveles de triglicéridos y colesterol similares y cercanos a 400 mg/dL, y un cociente colesterol en VLDL y triglicéridos totales en plasma superior a 0,75, lo que sugería un acúmulo de remanentes o  $\beta$ -VLDL y, por lo tanto, una hiperlipoproteinemia del tipo III. Para confirmar el diagnóstico realizamos una electroforesis en gel de agarosa, en la que se apreció una banda de  $\beta$ -VLDL o remanentes, confirmándose así el diagnóstico, ya que la hiperlipoproteinemia del tipo III se asocia a la presencia de los alelos E2/E2 de la apo-E, mediante isoelectroenfoque, determinamos el tipo de alelos de apo-E que representaba A.B., observando que la niña era homocigótica para el alelo E2, lo que confirmó el diagnóstico de hiperlipoproteinemia del tipo III.

A pesar de no existir antecedentes de ECV o dislipemias en la familia, se determinaron los niveles de triglicéridos y colesterol en ambos padres, siendo éstos normales (Tabla II). También se estudiaron en ambos las isoformas de la apo-E, presentando el padre los alelos E3/E2 y la madre los E4/E2.

Se realizó un despistaje de formas secundarias de dislipemias evaluando las funciones tiroidea, renal y hepática, procesos que puedan dar lugar a hipercolesterolemia e hipertriglicéridemia. Tanto la función tiroidea (TSH y T4) como la renal (creatinina y urea en plasma, así como análisis de orina) fueron normales, observándose sólo un aumento en los niveles de transaminasas. Ante la elevación de las transaminasas, A.B. fue referida a la sección de gastroenterología para su estudio. Se excluyeron formas comunes de hepatitis vírica (hepatitis A, B, C y virus Epstein-Barr) y mediante ecografía se descartaron alteraciones en el parénquima hepático y obstrucción de las vías biliares o linfadenopatía. Finalmente, se determinó la concentración de ceruloplasmina en sangre, siendo ésta inferior a 10 mg/dL (normal: 18-45) y la excreción renal de cobre que fue de 147  $\mu$ g (normal: 15-30/24 horas). Ante la sospecha de que la hepatopatía fuera secundaria a una enfermedad de Wilson, se realizó una biopsia hepática que confirmó el diagnóstico. Se inició tratamiento con penicilamina 500 mg/12 horas, con la progresiva normalización de las transaminasas y los niveles de colesterol y triglicéridos (Tabla I).

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad San Pablo-CEU. Unidad de Pediatría, Fundación Hospital de Alcorcón, Madrid (España). <sup>2</sup>Northwest Lipid Research Clinic, Universidad de Washington, Seattle (EE.UU.).

Correspondencia: Bartolomé Bonet Serra. Universidad San Pablo-CEU. Urb. Montepríncipe. Ctra. Boadilla del Monte, Km 5,300. 28668 Madrid.

Recibido: Diciembre 1997

Aceptado: Julio 1998

Tabla I Perfil lipoproteico y transaminasas durante la fase de evaluación y tratamiento de la enfermedad de Wilson en la paciente A.B.

Fecha	Triglicéridos	Colesterol	VLDL	LDL	HDL	SGOT	SGPT
<b>A) Antes del tratamiento con penicilamina</b>							
7-5-91	521	389	294	62	32	—	—
6-6-91	472	390	279	76	33	86	—
23-7-91	—	—	—	—	—	156	276
10-9-91	422	327	—	—	35	133	269
<b>B) Después del tratamiento con penicilamina</b>							
30-6-92	316	346	—	—	47	—	—
17-5-94	158	220	—	—	45	14	19

Los valores de colesterol y triglicéridos en plasma así como en las distintas lipoproteínas están expresados en mg/dL, y las transaminasas en U/L, siendo los valores normales para la SGOT y la SGPT de 8-30 y 5-41 U/L, respectivamente. El tratamiento con penicilamina se inició el 15-12-91, a una dosis de 250 mg/12 horas.

Tabla II Niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos e isoformas de la apo-E en los padres de A.B.

	Triglicéridos mg/dL	Colesterol mg/dL	Isoformas de la apo-E
Padre	104	174	E3/2
Madre	61	138	E4/2

## Discusión

Entre las diferentes formas de hiperlipidemia que se presentan en la infancia la hiperlipoproteinemia del tipo III es extraordinariamente infrecuente. Los pocos casos descritos se han asociado a hipotiroidismo o enfermedades renales<sup>(5,6)</sup>. Hemos realizado una revisión de los datos publicados recientemente sobre la hiperlipoproteinemia del tipo III y éste es el primer caso descrito en donde dicha hiperlipemia se manifiesta como consecuencia de la afectación hepática secundaria a la enfermedad de Wilson.

Fue el cociente colesterol en VLDL/triglicéridos totales en plasma superiores a 0,3 lo que nos hizo sospechar la presencia de una hiperlipoproteinemia del tipo III en este caso, confirmada posteriormente por la aparición de una banda de  $\beta$ -VLDL en la electroforesis en geles de agarosa y la presencia de las isoformas E2/E2.

La hiperlipoproteinemia del tipo III se produce como consecuencia de la alteración en el aclaramiento de las  $\beta$ -VLDL o remanentes, productos generados a partir del metabolismo de las VLDL y de los quilomicrones. Las  $\beta$ -VLDL son eliminadas mediante un proceso de endocitosis por el hígado al unirse a apo-E, que forma parte de la estructura de dichas lipoproteínas, con el receptor de  $\beta$ -VLDL o con el receptor de LDL. De las tres isoformas de apo-E que existen, E2, E3 y E4, la isoforma E2 es la

que menos afinidad tiene por el receptor, lo cual da lugar a que los individuos homocigóticos para dicha isoforma, tengan un aclaramiento de las mismas más lento. A pesar de que el 1% de la población es homocigótico para dicha isoforma, sólo un 2% de los mismos presenta un acúmulo de remanentes que se manifieste con hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia, y estos casos suelen ir ligados a formas secundarias de dislipoproteinemia, como son la diabetes mellitus no insulino-dependiente, el hipotiroidismo y la insuficiencia renal<sup>(3-6)</sup>. De forma excepcional se han descrito otras formas anómalas de apo-E que dan lugar a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, sin que ello se asocie a formas secundarias de dislipemia<sup>(8)</sup>; estos casos son debidos a mutaciones en el gen de la apo-E que expresan proteínas con muy poca afinidad por el receptor, disminuyendo de forma considerable el aclaramiento de las  $\beta$ -VLDL o remanentes.

En el caso descrito el diagnóstico de la hipercolesterolemia se hizo de forma fortuita, ya que no existían indicaciones clínicas para llevar a cabo una determinación de colesterol<sup>(9)</sup>. El posterior despistaje de formas secundarias de dislipemias, permitió el diagnóstico de la enfermedad de Wilson, cuando ésta todavía era asintomática. La mayoría de los casos de enfermedad de Wilson se diagnostican como consecuencia de las alteraciones hepáticas (cirrosis o insuficiencia hepática) o neurológicas, que producen el acúmulo de cobre<sup>(10,11)</sup> cuando ya son irreversibles.

## Bibliografía

- 1 Cortner JA, Coates PM, Gallagher PR. Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatr* 1990; **16**:514-519.
- 2 Diagnosis and Treatment of Primary Hyperlipoproteinemia in Childhood. A Joint Statement for Physicians by the Committee on Atherosclerosis and Hypertension in Childhood of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1986; **74**:1181A-1188A.

- 3 Mahley RW, Rall SC. Type III hyperlipoproteinemia (Dysbetalipoproteinemia): The role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. En: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). Ed. McGraw-Hill, Inc. 1995. p. 1953-1981.
- 4 Feussner G, Wagner B, Ziegler KR. Clinical features of type III hyperlipoproteinemia: Analysis of 64 patients. *Clin Invest* 1993; **71**:362-366.
- 5 Lindner MA, Illingworth DR. Expression of type III hyperlipoproteinemia in an adolescent patient with hypothyroidism. *J Pediatr* 1988; **113**:86-88.
- 6 Feussner G, Wingen AM, Ziegler R. Type III hyperlipoproteinemia in a child with hemolytic uremic syndrome. *Metabolism* 1990; **11**:1196-1199.
- 7 Warnick GR. Enzymatic methods for quantification of lipoprotein lipids. Segrest JP, Albers JJ (eds). *Methods in Enzymology, part B: Characterization, cell biology and metabolism*. New York, NY: Academic Press Inc. 1986; **129**:101-103.
- 8 Knijff P, Van den Maagdenbergh AMJM, Stalenhoef AFH, Leuven JAG, Demacker PNM, Kuyt LP, Frants RR, Havekes JM. Familial dysbetalipoproteinemia associated with apolipoprotein E3-Leiden in an extended multigeneration pedigree. *J Clin Invest* 1991; **88**:643-655.
- 9 National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. U.S. Department of Health and Human Services. NIH publication #91-2732. 1991.
- 10 Yarze JC, Martín P, Muñoz SJ, Friedman LS. Wilson's disease: current status. *Am J Med* 1992; **92**:643-654.
- 11 Danks DM. Disorders of Copper Transport. En: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). Ed. McGraw-Hill, Inc. 1995. p. 2211-2235.
- 12 Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson's disease: clinical presentation, treatment and survival. *Ann Intern Med* 1991; **115**:720-726.