

PROTOS

HIPERTRIGLICERIDEMIAS

Coordinador

Xavier Pintó Sala

OMA SEMI 03/08

CAPÍTULO III

Hipertrigliceridemias primarias

JUAN DE DIOS GARCÍA DÍAZ
*Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid.*

CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS

Como sucede con la mayoría de las enfermedades, la elevación patológica de las concentraciones de triglicéridos resulta del efecto, en diferente grado, de las características genéticas del individuo y de numerosos factores denominados ambientales, entre los que destacan la dieta, el estilo de vida y la exposición a tóxicos o fármacos. La presencia de una hipertrigliceridemia también puede ser consecuencia de una alteración metabólica debida a otra enfermedad; de tal manera que el trastorno lipídico es una manifestación más del espectro sindrómico de la misma¹. Cuando el exceso de triglicéridos se origina por una alteración directa en el metabolismo lipídico relacionada con los genes y proteínas que lo regulan se conoce como hipertrigliceridemia primaria². Sin embargo, es más frecuente que se deba a causas ambientales o a otra enfermedad previa, y producir así las hipertrigliceridemias secundarias. La importancia del adecuado reconocimiento de estas últimas, que serán tratadas en el próximo capítulo, es obvia, ya que para su corrección es prioritario el tratamiento de la causa³⁻⁵.

En la práctica el hallazgo una hipertrigliceridemia puede ser la única alteración del perfil lipídico (hipertrigliceridemia aislada) o

estar asociada a una elevación también de las concentraciones de colesterol (hiperlipidemia mixta). Ambas alteraciones lipídicas pueden compartir la misma etiología o, por el contrario, ser fenómenos independientes. En este segundo caso, es frecuente que la hipercolesterolemia tenga un origen genético, por ejemplo una hipercolesterolemia poligénica, y la hipertrigliceridemia sea de origen secundario (hiperlipidemia multifactorial). Sin embargo, también es posible que la elevación de triglicéridos y colesterol tengan un origen común, como sucede en la hiperlipidemia familiar combinada o, con una incidencia mucho menor, en la disbetalipoproteinemia (**tabla 1**). Finalmente, en un mismo paciente también puede coincidir una hipertrigliceridemia primaria con otras causas secundarias, lo que da lugar a un incremento de la concentración de estos lípidos.

Tabla 1. Clasificación de las hipertrigliceridemias primarias según su expresión fenotípica

Hipertrigliceridemia aislada (fenotipos I, IV y V de Fredrickson)

Hiperquilomicronemias primarias

Déficit familiar de LPL

Déficit familiar de apo C-II

Inhibidor familiar de la LPL

Déficit familiar de apolipoproteína A-V

Hipertrigliceridemia familiar

Hiperlipidemia familiar combinada (fenotipo variable)

Hiperlipidemia mixta (fenotipos IIb y III de Fredrickson)

Hiperlipidemia familiar combinada (fenotipo variable)

Disbetalipoproteinemia

Hipertrigliceridemia con cHDL bajo

Dislipidemia aterogénica

cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; LPL: lipoproteína lipasa.

La elevación de triglicéridos más habitual se produce a expensas de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (fenotipo IV de

Fredrickson); aunque, cuando la concentración de éstos es muy alta, suele existir una combinación de un exceso de VLDL y quilomicrones (fenotipo V) o la presencia aislada de estos últimos (fenotipo I). En la hiperlipidemia mixta (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia asociadas) suele encontrarse una combinación de lipoproteínas de baja densidad LDL y VLDL (fenotipo IIb). La expresión de cada uno de estos fenotipos puede deberse tanto a hipertrigliceridemias primarias como secundarias; por lo tanto, su designación tiene únicamente un valor descriptivo o clasificatorio y no constituye una categoría diagnóstica en sí misma¹. De hecho, un mismo trastorno puede variar en su expresión fenotípica a lo largo del tiempo en el mismo individuo, de forma espontánea o por el efecto de tratamientos dietéticos o farmacológicos. También puede ser diferente la expresión en distintos miembros de una familia afectados por el mismo trastorno genético. El ejemplo clásico de esta variabilidad es la hiperlipidemia familiar combinada.

En los capítulos anteriores ya se ha tratado extensamente la relación epidemiológica y etiopatogénica de la hipertrigliceridemia con el desarrollo de arteriosclerosis. En el caso de las hipertrigliceridemias primarias, el incremento del riesgo cardiovascular difiere notablemente entre los diferentes trastornos⁶ (**tabla 2**).

Tabla 2. Clasificación de las hipertrigliceridemias primarias según su riesgo cardiovascular

Hipertrigliceridemia con riesgo cardiovascular muy aumentado

- Hiperlipidemia familiar combinada
- Disbetalipoproteinemia
- Hipertrigliceridemia con dislipidemia aterogénica

Hipertrigliceridemia con riesgo cardiovascular probablemente aumentado

- Hipertrigliceridemia familiar

Hipertrigliceridemia sin aumento del riesgo cardiovascular

- Hiperquilomicronemias primarias
-

SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA

Independientemente de las posibles consecuencias cardiovasculares a largo plazo de la hipertrigliceridemia, la trascendencia clínica inmediata que puede tener una elevación importante de triglicéridos se relaciona con la posibilidad de que se produzca una acumulación mantenida de quilomicrones circulantes⁷. Tanto los quilomicrones como las partículas de VLDL son aclarados mediante una hidrólisis por la misma enzima, la lipoproteína lipasa. Por ello, en una situación de hipertrigliceridemia por aumento de la producción de VLDL se puede llegar a una saturación de la misma, con la correspondiente acumulación de quilomicrones. En condiciones normales, éstos no se encuentran circulantes más allá de unas 8 h después de la ingesta. La sangre recién extraída tiene un aspecto característico en “salsa de tomate” y cuando se centrifuga el suero presenta una apariencia lechosa. Si se deja éste reposar durante 12 h a 4 °C, se forma en la parte alta del tubo una capa sobrenadante de aspecto cremoso, que se debe a la flotación de los quilomicrones, y el resto del suero estará turbio o claro, según exista o no un aumento asociado de VLDL.

La presencia continuada de quilomicrones circulantes puede originar la aparición de numerosos xantomas cutáneos de pequeño tamaño, denominados xantomas eruptivos, y en el fondo de ojo los vasos retinianos adquieren un aspecto rosado blanquecino característico (lipidemia retinal). En el páncreas, debido al enlentecimiento de la microcirculación y al contacto prolongado de los quilomicrones con la lipasa pancreática, se generan cantidades importantes de ácidos grasos no esterificados con un potente efecto inflamatorio. Todo ello da lugar a la llamada pancreatitis lipémica, cuyo diagnóstico puede estar dificultado por la interferencia de los lípidos con el método analítico de determinación de la amilasa⁸⁻¹¹.

De manera excepcional, esta situación puede deberse exclusivamente a un trastorno genético, dentro de los llamados síndromes de hiperquilomicronemia familiar¹², que serán revisados más adelante. Sin embargo, es más frecuente que se produzca por la presencia de una causa hereditaria de hipertrigliceridemia moderada, que se agrava de forma secundaria por otra enfermedad o factor ambiental capaz de alterar el metabolismo de los triglicéridos⁴.

GENÉTICA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

La cantidad de triglicéridos en plasma depende de una interacción entre factores genéticos y ambientales. A su vez, los determinantes genéticos constituyen una red de gran complejidad, constituida por un número elevado de genes, en general de baja penetrancia, y con una elevada heterogeneidad en sus posibles polimorfismos y mutaciones, que también interaccionan entre sí^{13,14}. De tal manera, la heredabilidad de la concentración de triglicéridos en la población humana, es decir, el componente de variabilidad explicado por factores exclusivamente genéticos, se ha estimado en torno al 40%^{15,16}.

En la **tabla 3** se recogen los genes principales y mejor conocidos, de los que intervienen en el metabolismo de los triglicéridos. Algunos de ellos constituyen una agrupación o *cluster*, como es el caso de apo A1, C-III, A-IV y A-V, en el cromosoma 11 (11q23)^{17,18}. Determinadas mutaciones de éstos tienen un efecto más deletéreo y dan lugar a los síndromes clínicos (mono o poligénicos) que se describen a continuación (junto a su denominación habitual, aparece, entre paréntesis, su número en el catálogo MIM [Mendelian Inheritance in Man, disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/]).

Tabla 3. Principales genes y proteínas relacionados con el metabolismo de los triglicéridos (orden alfabético)

Proteína	Gen	Locus	Función
Apolipoproteína A-IV	<i>ApoA-IV</i>	11q23	Activador de LPL y LCAT
Apolipoproteína A-V	<i>ApoA-V</i>	11q23	Probable activador de la lipólisis mediada por LPL y ApoC-II y posible inhibidor de la producción hepática de VLDL
Apolipoproteína B	<i>ApoB</i>	2p24.1	Proteína estructural principal de los quilomicrones, VLDL y LDL y ligando de los receptores de LDL
Apolipoproteína C-II	<i>ApoC-II</i>	19q13.1	Cofactor activador de LPL
Apolipoproteína C-III	<i>ApoC-II</i>	11q23.3	Inhibidor de LPL y del aclaramiento de partículas ricas en triglicéridos mediado por ApoE
Apolipoproteína E	<i>ApoE</i>	19q13.2	Ligando a receptores de remanentes de partículas ricas en triglicéridos
Factor 1 de transcripción 5' (<i>upstream</i>)	<i>USF1</i>	1q21-23	Regulador de la expresión de numerosos genes relacionados con el metabolismo lipídico y de la glucosa y la presión arterial
Lipasa hepática	<i>LIPC</i>	15q21.3	Catabolismo de remanentes de partículas ricas en triglicéridos
Lipoproteína lipasa	<i>LPL</i>	8p21.3	Hidrólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos
Receptor de VLDL	<i>VLDLR</i>	9p24	Unión de VLDL a células de músculo y tejido graso
Receptor scavenger clase B	<i>SCARB1</i>	12q24.31	Captación de lipoproteínas modificadas
Translocasa de ácidos grasos CD36	<i>CD36</i>	7q11.2	Captación de lipoproteínas oxidadas por macrófagos

Hiperlipidemia familiar combinada (MIM 144250)

Es un trastorno que puede presentar una expresión fenotípica variable en diferentes miembros de una familia o en el mismo individuo a lo largo del tiempo. Así, aunque lo más frecuente es que curse con una hiperlipidemia mixta por elevación de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos transportados por VLDL, también puede presentarse como una hipertrigliceridemia o una hipercolesterolemia aisladas. Su prevalencia en la población general se sitúa en torno al 1% y conlleva un riesgo elevado de complicaciones arterioscleróticas. De hecho, se considera la causa metabólica hereditaria más frecuente de aterosclerosis prematura.

Su patrón de agregación familiar parece sugerir una herencia autosómica dominante; sin embargo, su origen genético parece complejo y heterogéneo y se ha llegado a cuestionar que se trate de una entidad nosológica única¹⁹⁻²². Por otra parte, en ocasiones se presenta como una asociación o solapamiento con la dislipidemia propia de los síndromes de resistencia a la insulina y metabólico²³.

En su patogenia parece fundamental un aumento de la concentración plasmática de ácidos grasos (AG) libres, que no pueden ser incorporados a los adipocitos. Éstos favorecen un incremento de la síntesis hepática de apo B y VLDL. Esta VLDL suele ser de pequeño tamaño. A la vez, está disminuida la lipólisis inducida por la lipasa sensible a hormonas, lo que conlleva un aclaramiento defectuoso de los triglicéridos plasmáticos y su acumulación. La apo B también está elevada en plasma con predominio de las partículas pequeñas y densas. El colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) suele estar disminuido. En todo caso, las

variaciones en el metabolismo de las VLDL, ya sean relacionadas con otros polimorfismos genéticos o con factores exógenos, parecen ser la explicación de los diferentes fenotipos de esta enfermedad. La hipertrigliceridemia es más frecuente en individuos con ambos progenitores afectados por la enfermedad.

Las alteraciones lipídicas no suelen estar presentes en la infancia, excepto cuando existe una obesidad asociada. Comienzan a aparecer a partir de la segunda década de la vida, habitualmente en forma de hipertrigliceridemia, y es excepcional el hallazgo de xantomas u otros estigmas físicos de hiperlipidemia. Por el contrario, los pacientes tienden a desarrollar una ateromatosis prematura, especialmente en territorio coronario.

Para su diagnóstico no existe un marcador bioquímico o genético específico. Por ello, resulta imprescindible la recogida de los antecedentes familiares y la observación en ellos del patrón dominante con fenotipo variable²⁴. Sin embargo, con independencia del fenotipo expresado, e incluso en situación de normolipidemia, la elevación de la concentración plasmática de apo B suele ser constante y precoz y se ha considerado un buen marcador de la hiperlipidemia familiar combinada. De hecho, se ha propuesto un nomograma, que considera el valor absoluto de apo B y los percentiles de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos, como un instrumento para facilitar su diagnóstico²⁵.

Hipertrigliceridemia con dislipidemia aterogénica (MIM 108725)

También se conoce como la tríada lipídica, por consistir su fenotipo en la combinación de hipertrigliceridemia, cHDL bajo y partículas de LDL pequeñas y densas²⁶. Estas últimas no suelen ser detectadas por los métodos rutinarios de laboratorio, por lo cual el diagnóstico clínico del cuadro se basa en el reconocimiento de

las primeras 2 características. Es un trastorno con genética compleja y probablemente multifactorial, ya que con frecuencia se solapa con la dislipidemia típica de los estados de resistencia insulínica, como la obesidad central, la diabetes, el síndrome metabólico o el ovario poliquístico (véase cap. 4). Por lo tanto, parecen estar implicados numerosos genes que interaccionan entre sí y con factores ambientales dietéticos y del estilo de vida. Un elemento esencial de su fisiopatología es el intercambio de triglicéridos por ésteres de colesterol entre diferentes lipoproteínas, a través de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP, por sus iniciales en inglés). De tal forma que si existe un exceso de triglicéridos transportados por las VLDL, éstos son cedidos tanto a las HDL como a las LDL a cambio de colesterol esterificado. La acción posterior de la lipasa hepática sobre estas 2 últimas hidrolizará su carga incrementada de triglicéridos. El resultado final es un descenso del colesterol transportado por HDL y unas partículas de LDL anormalmente pequeñas y más densas.

Este perfil lipídico favorece el rápido desarrollo de las placas de ateroma y las complicaciones clínicas de la aterosclerosis. Su impacto en el riesgo se correlaciona estrechamente con el colesterol no HDL, que puede ser calculado con facilidad.

Disbetalipoproteinemia (MIM 107741)

Este término designa la presencia anormal de partículas de β -VLDL circulantes. Éstas hacen referencia a los residuos de quilomicrones y VLDL (IDL), cuya movilidad electroforética se produce en la banda β (propia de las LDL) en lugar de la pre- β (característica de las VLDL normales). Es lo que se denomina β ancha o flotante. En principio puede ser únicamente una alteración cualitativa. Sin embargo, cuando su cantidad es muy elevada da lugar al fenotipo llamado hiperlipoproteinemia tipo III, que se caracteriza por un aumento de las concentraciones plasmáticas

de triglicéridos y colesterol (entre 300 y 1.000 mg/dl). En ayunas las concentraciones de triglicéridos igualan o superan ligeramente a las de colesterol.

En su patogenia es clave el papel de la apo E, una proteína de 299 aminoácidos que constituye el elemento de reconocimiento de dichas partículas residuales por sus receptores hepáticos²⁷. El gen que codifica para la misma tiene su *locus* en el cromosoma 19 y es polimórfico. Las 3 variantes principales constituyen los alelos E3, E4 y E2 (por orden de frecuencia), que se diferencian entre sí por los aminoácidos de 2 posiciones de la proteína (cisteína o arginina en las posiciones 112 y 158). Las combinaciones de estos 3 alelos dan lugar a los 6 genotipos habituales o comunes. Los individuos que son homocigotos E2/E2 tienen mayor dificultad para aclarar estas partículas residuales por el hígado y, por lo tanto, se puede producir su acumulación y elevación en plasma.

Sin embargo, mientras que este genotipo tiene una frecuencia en la población del 1%, sólo desarrollan la enfermedad 1-2/10.000, es decir, 1 de cada 50-100 homocigotos. La razón para que se exprese la enfermedad es la coincidencia de otras alteraciones genéticas del metabolismo lipídico u otro tipo de enfermedad (obesidad, diabetes, hipotiroidismo) o factores ambientales (consumo de alcohol o ciertos fármacos, privación estrogénica). En estas circunstancias se reduciría la actividad de los receptores hepáticos o se saturarían, al estar incrementada la síntesis de VLDL y colesterol por el propio hígado. Con los factores condicionantes descritos, la disbetalipoproteinemia asociada al genotipo E2/E2 se comporta como una enfermedad hereditaria de tipo recesivo y manifestación en la vida adulta, con claro predominio en varones hasta la edad de la menopausia femenina²⁸.

Existen otras variantes menos comunes de la apo E, que pueden originar casos raros de disbetalipoproteinemia con patrón de

herencia dominante y posible presentación infantil. En ellos, la hiperlipoproteinemia tipo III puede aparecer en heterocigotos y sin necesitar la presencia de ningún otro factor condicionante.

Cuando la enfermedad se manifiesta, además de la hiperlipidemia mixta mencionada, cursa con otras dos características dependientes de la captación masiva de β -VLDL por parte de los macrófagos y su posterior transformación en células espumosas. En primer lugar, la abundancia de xantomas, tanto tuberosos localizados sobre tendones, como planos; entre estos últimos, son muy característicos y se han considerado patognomónicos los xantomas estriados de color anaranjado en los pliegues palmares e interdigitales. En segundo, el desarrollo de una aterosclerosis acelerada y difusa, que afecta a todos los lechos arteriales (aórtico, coronario, carotídeo y periférico en miembros inferiores). Así, pueden aparecer complicaciones clínicas debidas a la isquemia en cualquier localización.

La sospecha clínica de disbetalipoproteinemia debe surgir ante un perfil lipídico y cuadro clínico comentados y su confirmación diagnóstica se basa o bien en la demostración de un genotipo E2/E2 (en el contexto clínico adecuado) o en una ultracentrifugación de las lipoproteínas plasmáticas, que demuestre la acumulación de IDL y/o un cociente entre el colesterol ligado a VLDL dividido por los triglicéridos totales superior a 0,3. Otros procesos muy raros, como el déficit de lipasa hepática (MIM 151670) o de los receptores para partículas residuales, también cursan con un cuadro clínico y analítico típico de disbetalipoproteinemia.

Hipertrigliceridemia familiar (MIM 145750)

Es la forma más frecuente de hipertrigliceridemia primaria aislada. Su prevalencia en la población general se ha estimado en torno al 0,5-1%. Aunque su genética es asimismo compleja y no

se ha identificado un defecto molecular específico, su forma de herencia adopta también un patrón autosómico dominante con penetrancia muy variable. La expresión fenotípica habitual es una elevación moderada de triglicéridos (200-750 mg/dl) ligados a VLDL (fenotipo IV), aunque cuando se asocia otro factor ambiental (ingesta excesiva de grasa o alcohol, toma de fármacos, obesidad o diabetes) se producen concentraciones de triglicéridos mucho mayores (superiores a 1.000 mg/dl), con presencia asociada de quilomicrones (fenotipo V). La alteración del perfil lipídico no suele manifestarse hasta la segunda década de la vida¹.

En su patogenia parecen coexistir, en diferente grado, un aumento de la producción hepática de VLDL y un déficit de su catabolismo. El exceso de producción de VLDL se debe fundamentalmente al aumento del contenido de triglicéridos por cada partícula, manteniéndose relativamente estable su número. Por este motivo, no existe una elevación concomitante de apo B-100 y el tamaño de las VLDL es grande. En esta hiperproducción de VLDL y triglicéridos parece influir también cierta resistencia a la insulina. Debido a su tamaño, estas VLDL no parecen ser un sustrato óptimo para la LPL, lo que puede explicar que su hidrólisis sea más lenta. Con frecuencia se encuentra un descenso simultáneo de cHDL.

La mayoría de los individuos afectados no presentan ninguna sintomatología aparente, por lo que sólo es detectable la enfermedad en la analítica. En los casos en que se asocian causas secundarias, si se produjera una elevación muy marcada de triglicéridos, podrían aparecer las manifestaciones del síndrome de quilomicronemia. Sin embargo, esto parece ser bastante infrecuente. Su relación epidemiológica con la ateromatosis prematura ha sido objeto de gran controversia, debido a que su asociación con concentraciones bajas de cHDL y con otros trastornos, que son conocidos factores de riesgo, puede haber actuado como factor de confusión.

El diagnóstico de este cuadro se basa en el hallazgo de la alteración analítica característica, en la exclusión y/o persistencia de la hipertrigliceridemia tras la corrección de las causas de hipertrigliceridemia secundaria y en la presencia en la familia de otros adultos con hipertrigliceridemia aislada, que sugieran un patrón de herencia autosómica dominante. Podrían plantearse dudas para el diagnóstico diferencial con la hiperlipidemia familiar combinada, ya que también puede expresarse como una hipertrigliceridemia aislada; sin embargo, la existencia de un fenotipo variable en la familia y una concentración aumentada de apo B (habitualmente > 130 mg/dl) indicarían una mayor probabilidad de que se trate de una hiperlipidemia familiar combinada.

Síndromes de hiperquilomicronemia familiar

Hasta muy recientemente, incluían sólo 3 trastornos hereditarios bien conocidos: déficit familiar de lipoproteína lipasa, déficit familiar de apo C-II y el inhibidor familiar de lipoproteína lipasa¹². En los últimos años se ha añadido el déficit familiar de apo A-V.

Déficit familiar de lipoproteína lipasa (MIM 238600)

Es un trastorno muy poco frecuente, con una prevalencia inferior a un caso por cada millón de individuos. Se debe a la presencia de mutaciones en el gen de la LPL, cuyo *locus* se sitúa en el cromosoma 8²⁹. Se han descrito más de 60 mutaciones distintas y la herencia es autosómica recesiva, por lo que la enfermedad sólo la presentan los homocigotos para la misma mutación y, en algunos casos, los heterocigotos compuestos. La frecuencia de heterocigotos en la población general es aproximadamente 1/500. Se ha descrito que algunos heterocigotos, cuando se exponen a causas de hipertrigliceridemia secundaria, podrían presentar un perfil lipídico similar al de la hiperlipidemia familiar combinada.

Las mutaciones del gen de la LPL darían lugar a proteínas truncadas o de estructura anómala con un déficit de su actividad³⁰. La actividad de la enzima en el suero se puede medir en situación basal y tras la inyección de heparina. De esta manera, el déficit de actividad lipolítica puede clasificarse en 3 clases: clase I (ausencia de actividad antes y después de heparina); clase II (ausencia de actividad basal, con actividad tras la administración de heparina), y clase III (presencia de actividad reducida basal en diferente grado, sin incremento tras heparina).

En los individuos afectados la enfermedad se presenta en la infancia, prácticamente desde el nacimiento. En los niños y adolescentes se produce una elevación muy importante de los triglicéridos plasmáticos (generalmente entre 1.500 y 10.000 mg/dl) en forma de quilomicrones (fenotipo I). A esta edad la concentración de VLDL suele ser normal, probablemente por un bloqueo de la síntesis hepática, que puede estar mediado por la insulina. Al llegar a la edad adulta, este mecanismo de control se pierde y la producción de VLDL transforma el fenotipo en V (combinación de quilomicrones y VLDL). Desde la lactancia pueden aparecer crisis repetidas de dolor abdominal, sobre todo tras la ingesta. La complicación más grave y que condiciona la morbilidad es el desarrollo de episodios recurrentes de pancreatitis aguda³¹. Como en otros síndromes de hiperquilomicronemia, pueden encontrarse en la exploración física los xantomas eruptivos característicos, que predominan en nalgas y extremidades, una hepatosplenomegalia y, en el fondo de ojo, la lipidemia retinal. En la biopsia de médula ósea hay presencia abundante de células espumosas. Es más rara la existencia de una neuropatía periférica. Salvo alguna descripción aislada³², en esta enfermedad no parece acelerarse el desarrollo de la aterosclerosis.

El diagnóstico se establece con la medición de la actividad lipolítica del suero, basal y tras la administración de heparina, y las

pruebas moleculares para la identificación de las mutaciones en el gen de LPL.

Déficit familiar de apo C-II (MIM 207750)

Es también una enfermedad hereditaria muy infrecuente (menos de un caso por millón de individuos), de transmisión autosómica recesiva, debida a mutaciones en el gen de la apo C-II, la cual es un activador fisiológico de la LPL³³. Se han descrito unas 15 mutaciones que conllevan un fallo en la traducción de la apo C-II y un déficit funcional secundario de LPL. Se debe sospechar si los triglicéridos descienden tras la transfusión de plasma normal (que contiene apo C-II) o si se demuestra su ausencia por electroforesis. Las pruebas moleculares confirmarán la presencia de la mutación. La expresión clínica y su manejo son idénticos al déficit familiar de LPL.

Inhibidor familiar de la lipoproteína lipasa (MIM 118830)

Existen pocos casos descritos, aunque su patrón hereditario parece autosómico dominante³⁴. Se debe a la presencia de un inhibidor circulante de la LPL y suele asociarse a enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo, trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune. Se caracteriza por la ausencia de actividad lipolítica plasmática postheparina con valores normales de LPL en el tejido adiposo. Por otra parte, el suero del paciente es capaz de anular la actividad lipolítica de un suero normal. Por lo demás, es indistinguible de las anteriores.

Déficit familiar de apo A-V (MIM 606638)

Recientemente se ha descrito algún caso de hipertrigliceridemia grave y síndrome de hiperquilomicronemia en niños homocigotos para mutaciones en el gen de apo A-V³⁵. Los estudios funcio-

nales indican que esta proteína también actúa como un activador de la lipólisis, que estaría reducida en dichos pacientes^{36,37}.

CONCLUSIONES

Hasta que no se disponga de una terapia génica eficaz y segura^{38,39}, el tratamiento común y específico de todos los síndromes de hiperquilomicronemia familiar se basa en la reducción radical de la grasa de la dieta (menos del 10% de las calorías diarias), que además debe ser sustituida por AG de cadena media. Éstos se absorben directamente en la sangre de la circulación portal, sin formar quilomicrones. También hay que añadir suplementos de vitaminas liposolubles. El objetivo es mantener la concentración de triglicéridos por debajo de 1.000 mg/dl.

Bibliografía

1. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-731.
2. Hegele RA. Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism. *Am J Hum Genet* 2001;69:1161-77.
3. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006;19:310-6.
4. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007;357:1009-17.
5. Yuan G, Al Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007;176:1113-20.
6. Genest J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:267-87.
7. Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med* 1992;37:249-73.
8. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-91.

9. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:54-62.
10. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD, III. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2134-2139.
11. Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, et al. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:472-5.
12. Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:551-67.
13. Seda O. Comparative gene map of hypertriglyceridaemia. *Folia Biol (Praha)* 2004;50:43-57.
14. Lin JP. Genome-wide scan on plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol levels, accounting for the effects of correlated quantitative phenotypes. *BMC Genet* 2003;4 (Suppl 1):S47.
15. Shearman AM, Ordovas JM, Cupples LA, et al. Evidence for a gene influencing the TG/HDL-C ratio on chromosome 7q32.3-qter: a genome-wide scan in the Framingham study. *Hum Mol Genet* 2000;9:1315-20.
16. Newman DL, Abney M, Dytch H, Parry R, McPeck MS, Ober C. Major loci influencing serum triglyceride levels on 2q14 and 9p21 localized by homozygosity-by-descent mapping in a large Hutterite pedigree. *Hum Mol Genet* 2003;12:137-44.
17. Mar R, Pajukanta P, Allayee H, et al. Association of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster with triglyceride levels and LDL particle size in familial combined hyperlipidemia. *Circ Res* 2004;94:993-9.
18. Lai CQ, Parnell LD, Ordovas JM. The APOA1/C3/A4/A5 gene cluster, lipid metabolism and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:153-66.
19. Ribalta J, Figuera L, Fernandez-Ballart J, et al. Newly identified apolipoprotein AV gene predisposes to high plasma triglycerides in familial combined hyperlipidemia. *Clin Chem* 2002;48:1597-600.
20. Eichenbaum-Voline S, Olivier M, Jones EL, et al. Linkage and association between distinct variants of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:167-74.
21. van der Vleuten GM, Isaacs A, Zeng WW, et al. Haplotype analyses of the APOA5 gene in patients with familial combined hyperlipidemia. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:81-8.

22. Naukkarinen J, Ehnholm C, Peltonen L. Genetics of familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:285-90.
23. Veerkamp MJ, de Graaf J, Stalenhoef AF. Role of insulin resistance in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1026-31.
24. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:274-82.
25. Veerkamp MJ, de Graaf J, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation* 2004;109:2980-5.
26. Halle M, Berg A, Baumstark MW, König D, Huonker M, Keul J. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 1999;143:185-92.
27. Chappell DA. High receptor binding affinity of lipoproteins in atypical dysbetalipoproteinemia (type III hyperlipoproteinemia). *J Clin Invest* 1989;84:1906-15.
28. Walden CC, Hegele RA. Apolipoprotein E in hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 1994;120:1026-36.
29. Otarod JK, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and its role in regulation of plasma lipoproteins and cardiac risk. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:335-42.
30. Marcais C, Verges B, Charriere S, et al. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. *J Clin Invest* 2005;115:2862-9.
31. Truninger K, Schmid PA, Hoffmann MM, Bertschinger P, Ammann RW. Recurrent acute and chronic pancreatitis in two brothers with familial chylomicronemia syndrome. *Pancreas* 2006;32:215-9.
32. Benlian P, De Gennes JL, Foubert L, Zhang H, Gagne SE, Hayden M. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med* 1996;335:848-54.
33. Baggio G, Manzato E, Gabelli C, et al. Apolipoprotein C-II deficiency syndrome. Clinical features, lipoprotein characterization, lipase activity, and correction of hypertriglyceridemia after apolipoprotein C-II administration in two affected patients. *J Clin Invest* 1986;77:520-7.

34. Brunzell JD, Miller NE, Alaupovic P, et al. Familial chylomicronemia due to a circulating inhibitor of lipoprotein lipase activity. *J Lipid Res* 1983;24:12-9.
35. Priore OC, Pisciotta L, Li VG, et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:411-7.
36. Grosskopf I, Baroukh N, Lee SJ, et al. Apolipoprotein A-V deficiency results in marked hypertriglyceridemia attributable to decreased lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins and removal of their remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2573-9.
37. Calandra S, Priore OC, Tarugi P, Bertolini S. APOA5 and triglyceride metabolism, lesson from human APOA5 deficiency. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:122-7.
38. Ross CJ, Liu G, Kuivenhoven JA, et al. Complete rescue of lipoprotein lipase-deficient mice by somatic gene transfer of the naturally occurring LPLS447X beneficial mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2143-50.
39. Rip J, Nierman MC, Sierts JA, et al. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: working toward clinical application. *Hum Gene Ther* 2005;16:1276-86.

