

# Hipobetalipoproteinemia familiar por mutación en el gen de la apolipoproteína B

## Familial hypobetalipoproteinemia secondary to a mutation in the apolipoprotein B gene

María Sanz Fernández, Ana Hernández Moreno, Esther González Ruiz De León,  
Amparo Rodríguez Sánchez, María Dolores Rodríguez Arnao

*Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España)*

### Resumen

La hipobetalipoproteinemia familiar (HBF) es un trastorno infrecuente del metabolismo lipídico, transmitido con carácter autosómico codominante, caracterizado por valores anormalmente bajos de apolipoproteína B (Apo-B), colesterol total (CT) o lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Los pacientes portadores de mutaciones en el gen *APOB* (2p24) en heterocigosis suelen ser asintomáticos, pero aquellos que las portan en homocigosis pueden presentar diferentes alteraciones clínicas debidas a la malabsorción de grasas y deficiencia de vitaminas liposolubles. Se presenta un varón asintomático, de 13 años y 5 meses de edad, con disminución de los niveles de CT, triglicéridos (TG), c-LDL y Apo-B. Cuatro familiares por rama paterna presentaron las mismas alteraciones analíticas. El estudio genético del paciente mostró una mutación en heterocigosis en el gen *APOB* que permitió establecer el diagnóstico de hipobetalipoproteinemia familiar heterocigota.

**Palabras clave:** *Hipobetalipoproteinemia, Apolipoproteína B, Gen APOB, Abetalipoproteinemia, Lipoproteína de baja densidad.*

### Abstract

Familial hypobetalipoproteinemia (FHB) is a rare autosomal codominant disorder of lipoprotein metabolism characterized by levels of apolipoprotein B (Apo-B), total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (c-LDL). Patients carrying heterozygous mutations in the *APOB* (2p24) gene are usually asymptomatic, but homozygous mutations cause clinical disturbances as a result of intestinal fat malabsorption and fat-soluble vitamin deficiency. We present an asymptomatic boy, aged 13 years and 5 months, with low serum levels of TC, triglyceride (TG), c-LDL and Apo-B. Four people paternal side also exhibited similar biochemical alterations. The genetic study of the patient showed a heterozygous mutation in the *APOB* gene led to the diagnosis of heterozygous familial hypobetalipoproteinemia.

**Keys Words:** *Hypobetalipoproteinemia, Apolipoprotein B, APOB gene, Abetalipoproteinemia, Low-density lipoprotein*

### Introducción

La hipobetalipoproteinemia familiar (HBLF) es un trastorno genético infrecuente (1/1000-3000), de incidencia mayor en la mujer y más en la raza judía<sup>(1,2)</sup>. Fue descrita por primera vez en 1960 por Salt et al<sup>(3)</sup> y está producida por la falta de apolipoproteína B, proteína indispensable para la formación de los quilomicrones.

Se caracteriza por la presencia de niveles inferiores al percentil 5 de apolipoproteína B (Apo-B), colesterol

#### Correspondencia:

María Sanz Fernández, Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Doctor Esquerdo, 46, 28007, Madrid, España  
E-mail: msanzfernandez2@salud.madrid.org

Tabla 1. Valores séricos de los parámetros analizados.

Miembros	CT (mg/dl)	TG (mg/dl)	c-HDL (mg/dl)	c-LDL (mg/dl)	Apo-B (mg/dl)	Vitamina E (µg/dl)	Vitamina A (µg/dl)	Otras Caracte- rísticas
Paciente	99 VN: 150-200	16 VN: 50-130	66 VN: 40-60	30 VN: 50-130	24 VN: 70-160	813 VN: 815- 1640	88 VN: 45-80	EH
Hermana	75 VN: 150-200	22 VN: 50-130	62 VN: 40-60	9 VN: 50-130	<22 VN: 60-150	749 VN: 815- 1640	52 VN: 45-80	EH
Padre	107 VN: 150-225	43 VN: 50-150	49 VN: 40-60	49 VN: 50-160	43 VN: 70-160	710 VN: 815- 1640	47 VN: 45-80	EH
Abuelo paterno	87 VN: 150-225	40 VN: 50-150	50 VN: 40-60	29 VN: 50-160	NC VN: 70-160	NC	NC	EH, DM2
Tía abuela paterna	123 VN: 150-225	69 VN: 50-150	39 VN: 40-60	70 VN: 50-160	NC VN: 60-150	NC	NC	

total (CT) y colesterol LDL (c-LDL) asociada a la presencia de mutaciones en el gen *APOB*, en un 45-65% de los pacientes con esta enfermedad y que se transmite de manera codominante <sup>(4,5)</sup>. Hasta la fecha se han descrito 188 mutaciones en el gen *APOB* involucradas en el desarrollo de hipobetalipoproteinemia familiar (HBLF) y abetalipoproteinemia (ABL) principalmente <sup>(6)</sup>. Estas mutaciones producen un codón de terminación prematuro que determina formas truncadas de Apo-B, lo que se expresa como hipobetalipoproteinemia y valores bajos de c-LDL.

Los pacientes con mutaciones heterocigotas en el gen *APOB* son normalmente asintomáticos, e incluso pueden estar protegidos frente al desarrollo de arteriosclerosis debido a sus bajos niveles de Apo-B y c-LDL, pero en ocasiones se asocian a ciertas patologías como acantocitosis, intolerancia a la comida grasa, citolisis moderada, esteatosis hepática, retinopatía, diabetes, descenso moderado de vitaminas liposolubles y alteraciones neurológicas <sup>(7)</sup>. Existe otro gen, *PCSK9*, en el que la presencia de mutaciones heterocigotas también se asocian al desarrollo de HBLF benigna con niveles bajos de c-LDL y de Apo-B de manera gen dosis-dependiente, asociando igualmente menor riesgo de enfermedades cardiovasculares <sup>(8)</sup>. Se han encontrado mutaciones heterocigotas en el gen *PCSK9* (1p34.1-p32) en aproximadamente 2% de africanos y afroamericanos <sup>(9,10)</sup>.

Por otra parte, los pacientes con mutaciones bialélicas (homocigotos o heterocigotos compuestos) en el gen *APOB* presentan cifras extremadamente bajas o incluso indetectables de LDL y de Apo-B, y se asocia a la forma grave y de inicio temprano de HBLF cuyas manifestaciones clínicas son semejantes a las de ABL, caracterizada por un retraso en el crecimiento,

malabsorción, hepatomegalia, ataxia y retinitis pigmentaria. Mutaciones bialélicas en el gen *MTTP* también se asocian al desarrollo de ABL de herencia recesiva <sup>(11,12)</sup>.

Se describe el caso de una familia española, en la que cinco de sus miembros presentan niveles descendidos de CT, c-LDL y TG.

## CASO CLÍNICO

Varón de 13 años y 5 meses remitido para estudio por el hallazgo casual de concentraciones plasmáticas de CT, c-LDL y TG disminuidas.

Entre los antecedentes familiares destaca la presencia de esteatosis hepática (EH) en la hermana, el padre, el abuelo y la bisabuela paternos. Estos dos últimos además, presentan DM tipo 2. Asimismo, llama la atención la longevidad de varios miembros de la familia, habiendo vivido la bisabuela hasta 104 años. El resto de antecedentes familiares carecen de interés.

En la exploración física, el paciente presenta peso: 61,2 kg (0,68 SDS), talla: 164 cm (0,39 SDS) e IMC 22,75 kg/m<sup>2</sup> (0,62 SDS), buen estado general, abdomen sin visceromegalias y estadio de Tanner V. Exploración neurológica normal.

En los análisis realizado al paciente se objetiva: CT: 99 mg/dl (VN: 150-200), TG: 16 mg/dl (VN: 50-130), c-LDL: 30 mg/dl (VN: 50-130), lipoproteínas de alta densidad (c-HDL): 66 mg/dl (VN: 40-60), Apo-B: 24 mg/dl (VN: 70-160), vitamina D: 25,6 µg/l (VN: 21-71) vitamina E: 813 µg/dl (VN: 815-1640) y vitamina A: 88 µg/dl (VN: 45-80) <sup>(13)</sup>. Resto de valores bioquímicos norma-

Tabla 2. Trastornos en las lipoproteínas causantes de HBLP.

Enfermedad	Gen	Herencia	Fenotipo bioquímico	Fenotipo clínico
Abetalipoproteinemia	<i>MTTP</i>	Recesiva	Ausencia c-LDL y quilomicrones, niveles bajos de TG y muy bajos de vitamina E	Variable. Incluye fallo de medro, esteatorrea, alteraciones neurológicas y oftalmológicas
Hipobetalipoproteinemia familiar	<i>APOB</i>	Codominante	Heterocigotos: niveles de c-LDL 30% menos del valor normal para edad y sexo.  Homocigotos: ausencia o niveles muy bajos de c-LDL, bajos de TG y muy bajos de vitamina E	Heterocigotos: generalmente asintomáticos. Puede asociar hígado graso.  Homocigotos: indistinguible de la abetalipoproteinemia
Hipobetalipoproteinemia familiar	<i>PCSK9</i>	Codominante	Heterocigotos: niveles de c-LDL 40% menos del valor normal para edad y sexo.  Homocigotos: niveles muy bajos de c-LDL.	Ninguno

les. La ecografía abdominal muestra un hígado de tamaño normal, con discreto aumento difuso de la ecogenicidad sugestivo de esteatosis.

En los estudios realizados a la hermana, padre, abuelo paterno y hermana de abuelo paterno también se objetivaron cifras descendidas de CT, c-LDL, Apo-B y TG (Tabla 1). En el resto de miembros de la familia, no se encontraron alteraciones del lipidograma.

La secuenciación del gen *APOB* del paciente demostró la mutación p.R439X (p.Arg439Ter) en la posición 1.315 (c.1315C>T) del exón 10. Esta mutación estaba en heterocigosis, por lo que sólo una de las dos copias del gen *APOB* estaba mutada en esta posición. Por tanto, en el exón 10 del gen *APOB* de este caso índice, se había producido el cambio nucleotídico c.1315C>T, lo que daba lugar a una mutación sin sentido p.R439X. Esta mutación supone el cambio del codón 439 del gen *APOB* (que codifica para el aminoácido Arginina) por un codón de terminación, lo que provoca que la proteína para la que codifica este gen sea más corta de lo habitual (proteína truncada) y posea 438 aminoácidos, frente a los 4536 de la proteína normal. La presencia de esta mutación en heterocigosis es diagnóstica de hipobetalipoproteinemia. El estudio genético realizado en la hermana del paciente demostró la misma mutación.

En la actualidad el paciente permanece asintomático y no ha precisado suplementos vitamínicos.

## DISCUSIÓN

En el paciente descrito y en cuatro de sus familiares se encontraron niveles disminuidos de CT, TG, c-LDL

y Apo-B, asociando algunos de ellos además, esteatosis hepática.

Mutaciones en el gen *APOB* situado en la región cromosómica 2p24-p23, pueden alterar la producción de apolipoproteína B, que es una proteína indispensable para la formación de quilomicrones, lipoproteínas de baja densidad (LDL), de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermedia (IDL). La apolipoproteína B contiene 4536 aminoácidos pero mutaciones en este gen originan proteínas truncadas de Apo-B, que se expresa como hipocolesterolemia, más en concreto con hipobetalipoproteinemia y valores bajos de c-LDL<sup>(14)</sup>. Mutaciones sin sentido de este gen también pueden causar HBLP familiar<sup>(15)</sup>.

Como el modo de transmisión del trastorno es autosómico codominante, los heterocigotos sólo poseen una copia del alelo mutante, por lo que son asintomáticos y presentan concentraciones de c-LDL y Apo-B entre un 25-50% menores que los observados en sujetos normales. Debido a estos bajos niveles, los heterocigotos pueden estar protegidos frente al desarrollo de aterosclerosis, lo que se ha postulado como la causa de la mayor longevidad<sup>(2,16)</sup>. En el caso presentado, la bisabuela del paciente descrito vivió 104 años.

Sin embargo, los homocigotos que poseen dos alelos mutantes de *APOB*, tienen cifras extremadamente bajas de c-LDL y presentan una gran variedad de manifestaciones clínicas, superponiéndose a las de la abetalipoproteinemia congénita. El diagnóstico diferencial entre ambas deberá realizarse sobre la base del distinto patrón hereditario, mientras en la primera es por mecanismo autosómico dominante, en la segunda es autosómico recesivo (Tabla 2).

El diagnóstico se basa en el balance lipídico tras 12 horas de ayuno, del paciente y de sus padres, para medir los niveles séricos de c-LDL (<10 mg/dl para la forma grave; <80 mg/dl para la forma moderada), de triglicéridos (<20 mg/dl para la forma grave; <50 mg/dl para la forma moderada), y de Apo-B (<10 mg/dl para la forma grave; <50 mg/dl para la forma moderada). También pueden llevarse a cabo: evaluación de la esteatorrea y APOB truncada tras ingesta de lípidos, medición de la acantocitosis (en frotis sanguíneo), examen neurológico, ecografía hepática y examen ocular. La identificación de mutaciones en los genes *MTTP*, *APOB* o *PCSK9* confirman el diagnóstico. El diagnóstico prenatal es posible cuando se conocen las mutaciones responsables de la enfermedad en ambos padres <sup>(17)</sup>.

Al investigar las causas secundarias de hipobetalipoproteinemia, se han de tener en cuenta diversos factores que pueden disminuir los niveles de Apo-B, como la dieta o ciertas enfermedades. Los vegetarianos estrictos (veganos) pueden tener cifras de colesterol total cercanas al percentil 5 y en pacientes con malabsorción de grasas, como ocurre en la pancreatitis crónica, hepatopatías graves, hipertiroidismo o desnutrición se pueden encontrar niveles séricos disminuidos de CT y Apo-B <sup>(18-21)</sup>.

El manejo de las formas moderadas incluye una reducción en el aporte alimentario de grasas y un suplemento de vitamina E si fuese necesario. El manejo de las formas graves debe realizarse en centros especializados. El pronóstico es grave cuando la enfermedad aparece en la infancia temprana y es excelente para las formas benignas sin citolisis o esteatosis pues se ha observado un síndrome familiar de longevidad.

## CONCLUSIONES

Niveles disminuidos de CT, c-LDL y Apo-B, en pacientes asintomáticos sugieren HBLP, que deberá ser confirmada mediante estudio genético molecular. Ante estos hallazgos, es preciso realizar un control lipídico a los familiares de primer grado para identificar posibles individuos de riesgo.

## AGRADECIMIENTOS

La secuenciación del gen fue realizada por Labgenetics Madrid.

## Referencias Bibliográficas

- Gassó de Campos M, Espín Jaime B, Gómez Arias J, Rodríguez García R, Camacho Reina MV, Gámez Contreras F et al. Hipobetalipoproteinemia familiar. *An Pediatr* 2003;58:608-611.

- Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: familial hypobetalipoproteinemia (APOB). *Eur J Hum Genet* 2012. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2012.85>.
- Salt HB Wolff OH, Lloyd JK, Fosbrooke AS, Cameron AH, Hubble DV. On having no betalipoprotein: A syndrome comprising abetalipoproteinemia, acanthocytosis and steatorrhea. *Lancet* 1960;2:325.
- Heiss G, Tamir I, Davis CE, Tyroler HA, Rifkind BM, Schonfeld G et al. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: the lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1980;61:302-315.
- Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996;42:515-523.
- Yue P, Yuan B, Gerhard DS, Neuman RJ, Isley WL, Harris WS et al. Novel mutations of APOB cause ApoB truncations undetectable in plasma and familial hypobetalipoproteinemia. *Hum Mutat* 2002;20:110-116.
- Tarugi P, Aversa M. Hypobetalipoproteinemia: genetics, biochemistry and clinical spectrum. *Adv Clin Chemis.* 2011;54:81-107.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-72.
- Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005;37:161-5.
- Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. *Atherosclerosis.* 2007;193:445-8.
- Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: abetalipoproteinemia. *Eur J Hum Genet.* 2012. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2012.30>.
- Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:333-339.

13. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213-56.
14. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *Journal of Lipid Research* 2003;44:878-883.
15. Cefalù AB, Pirruccello JP, Noto D, Gabriel S, Valenti V, Gupta N et al. A novel APOB mutation identified by exome sequencing cosegregates with steatosis, liver cancer and hypocholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;33:8.
16. Hooper AJ, Burnett JR. Update on Primary Hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:423.
17. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
18. Burslem J, Schonfeld G, Howald MA, Weidman SW, Miller JP. Plasma apoprotein and lipoprotein lipid levels in vegetarians. *Metabolism* 1978;27:711-719.
19. Sacks FM, Castelli WP, Donner A, Kass EH. Plasma lipids and lipoproteins in vegetarians and controls. *N Engl J Med* 1975;292:1148-1151.
20. Burr ML, Bates CJ, Fehily AM, St Leger AS. Plasma cholesterol and blood pressure in vegetarians. *J Hum Nutr* 1981;35:437-441.
21. Blanco-Rodríguez M, Muñoz-Calvo MT, Martos-Moreno GA, Abad-Pérez E, Argente-Oliver J. Hipobetalipoproteinemia familiar secundaria a mutación en el gen de la apolipoproteína B. *An Pediatr*. 2007;66(5):535-7.