

Abetalipoproteinemia: monitoreo del tratamiento

Dres. Alejandro M. O'Donnell*, Pablo E. Levatte* y Raúl Uicich*

RESUMEN

La abetalipoproteinemia es causada por un defecto en la síntesis de β -lipoproteínas plasmáticas, VLDL y quilomicrones. Cursa con desnutrición grave, diarrea crónica malabsortiva, polineuritis, ataxia, retinitis pigmentaria y acantocitosis.

Se presenta un niño de cinco años de edad que consultó por un cuadro compatible con esta enfermedad. El diagnóstico se hizo por biopsia de intestino delgado y laboratorio.

Se inició tratamiento con dieta hipograsa y triglicéridos de cadena mediana, formas hidrosolubles de vitaminas A y D, altas dosis de vitaminas E y K intramuscular y lípidos endovenosos en forma periódica para la provisión de ácidos grasos esenciales ante evidencias de deficiencia. Recibió lípidos endovenosos quincenalmente durante cinco años hasta que comenzó con reacciones de intolerancia durante las infusiones, que hubo que espaciar.

La recuperación fue excelente. Hoy, a los catorce años, es un adolescente normal, con desarrollo y tamaño corporal normales para su edad.

Ante la imposibilidad de monitorear el estado nutricional (deficiencia o exceso) en ácidos grasos esenciales y vitaminas, eventualidad posible por lo atípico de la dieta, el síndrome malabsortivo y debido a los valores no dosables en plasma se obtuvieron tres biopsias de tejido adiposo. Los resultados demostraron la dependencia de las infusiones y una composición diferente del tejido adiposo, según los distintos momentos del tratamiento y en comparación con la de los adultos normales de nuestro país.

Consideramos que la determinación de ácidos grasos en el tejido adiposo es una herramienta útil en el monitoreo del tratamiento de esta grave enfermedad.

Palabras clave: abetalipoproteinemia, composición de tejido adiposo, ácidos grasos esenciales.

SUMMARY

Abetalipoproteinemia is a disease caused by a defect in the synthesis of β -lipoproteins, VLDL and chylomicrons. The clinical picture is characterized by chronic malabsorptive diarrhea, malnutrition, polyneuritis, ataxia, retinitis pigmentosa and acanthocytes in blood smears.

We present a child with the typical manifestations of the disease. The response to the classical treatment was very good. The child also received periodic IV lipid infusions to provide essential fatty acids to improve his nutritional status, which we presumed as marginal given his fat malabsorption and a very low fat diet plus MCT. The sequence of infusions was every 15 days for the first five years, monthly later, and finally, every six months.

Chromatographic analysis of subcutaneous adipose tissue samples showed a decrease in the con-

centration of EFA depending on the periodicity of IV lipid infusions, becoming progressively different from the composition of adipose tissue of normal subjects.

It is concluded that adipose subcutaneous tissue biopsies are a useful tool for monitoring the nutritional status of patients with this rare disease, given the important functional consequences of EFA deficiency.

Key words: abetalipoproteinemia, essential fatty acids, subcutaneous adipose tissue composition.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de esta presentación es describir una nueva alternativa para el monitoreo del tratamiento de la abetalipoproteinemia (ABL) y alertar al pediatra general sobre esta enfermedad que, a pesar de ser muy poco frecuente, debe tenerse en cuenta en todo niño con síndrome malabsortivo, debido a que el diagnóstico precoz previene las secuelas neurológicas.

La ABL es una rara enfermedad autosómica recesiva causada por un defecto en la síntesis de la apolipoproteína B48 (4q22-24)^{7,8} que trae como consecuencia la ausencia de quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de todos sus derivados.^{1,3,5,8}

Típicamente los niños se presentan desnutridos, con diarrea crónica malabsortiva, alteración del crecimiento, ataxia y retinitis pigmentaria.^{1,3,5,6} Las principales manifestaciones del cuadro clínico son secundarias al defecto en la absorción y en el transporte de los lípidos, incluidas las vitaminas liposolubles.^{1,3,5}

El diagnóstico se realiza por la clínica, el laboratorio y la biopsia intestinal. El laboratorio característico muestra triglicéridos inferiores a 10 mg/dl (VN: 50-150 mg/dl), colesterol menor de 50 mg/dl, niveles sanguíneos disminuidos o no dosables de vitaminas liposolubles, ácidos grasos esenciales, alfa lipoproteínas, fosfolípidos⁴ y acantocitosis en sangre

* Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil (CESNI).
Departamento de Pediatría, Hospital Alemán.

Correspondencia:
E-mail: cesni@cesni.org.ar

periférica (más del 50% de los glóbulos rojos).⁹ La biopsia de intestino delgado evidencia vacuolas lipídicas en los enterocitos con una arquitectura normal de las vellosidades.^{1,3}

El tratamiento consiste en dieta hipograsa con suplementos de triglicéridos de cadena mediana (TCM) que no requieren de quilomicrones para su absorción, minerales (cinc, calcio, hierro), vitaminas A, D, E, y K por vía parenteral u oral en altas dosis o en su forma hidrosoluble e infusión de lípidos endovenosos para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales (AGE).^{1,6,7,10}

En individuos normales –que no hayan tenido bruscos descensos de peso, diabetes, enfermedades consuntivas, vegetarianismo extremo o alimentaciones no habituales– la composición de ácidos grasos del tejido adiposo es representativa de la ingestión de grasas en los 8-24 meses anteriores, a diferencia del patrón de ácidos grasos del plasma, que refleja la ingestión de pocos días atrás o de la membrana de los glóbulos rojos, que son representativos de lo ingerido en períodos que no van más allá de los 100 días.

Por lo tanto, ante la imposibilidad de monitorear el estado nutricional (deficiencia o exceso) en AGE y vitaminas, trascendentes en la prevención de los trastornos neurológicos propios de esta enfermedad^{1,2,8} se decidió estudiar la composición en ácidos grasos del tejido adiposo debido a que la dieta, el síndrome malabsortivo y los valores indosables en plasma dificultan la evaluación.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente de sexo masculino que fue evaluado por primera vez en nuestra institución a los cinco años de edad. Recién nacido de término, con peso adecuado para la edad gestacional, nacido de parto eutócico. Hijo de padres sanos, sin cosanguinidad. Sin antecedentes familiares de importancia. Alimentado a pecho exclusivo durante tres meses con un adecuado patrón alimentario posterior. Vivía en una zona rural de la provincia de La Pampa.

Durante el primer año de vida presentó 2-3 deposiciones diarias (diarreicas y malolientes) que persistieron en los años subsiguientes. A partir del segundo año comenzó con cuadros respiratorios infecciosos a repetición, retraso del crecimiento y de pautas madurativas, ataxia leve, hematomas fre-

cuentes, alimentación selectiva (prefería los alimentos pobres en grasas), abdomen progresivamente globuloso y disminución franca de la visión nocturna que se atribuyó a retinitis pigmentaria. Recibía tratamiento periódico con γ -globulinas por las infecciones reiteradas que padecía.

Antes de la consulta se le habían realizado las pruebas del sudor y de van de Kammer; ambas informadas como negativas. Tres meses antes de la primera visita, la madre había comenzado con una dieta sin gluten, presentando ligera mejoría de las deposiciones y un cambio favorable en su carácter.

Al examen físico se lo encontró francamente desnutrido (talla: -2,3 DE y peso -1,06 DE para la edad), con disminución del panículo adiposo y de la masa muscular, piel seca, pelo opaco, quebradizo y ralo. Abdomen globuloso con hígado y bazo no palpables.

Se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales: enfermedad celíaca, linfoma, alergia digestiva, HIV, tuberculosis intestinal, abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia.

Se realizó una biopsia transoral de intestino delgado con cápsula de Watson encontrándose vellosidades largas, bien desarrolladas, con un infiltrado linfoplasmocitario inespecífico de la submucosa y depósitos de grasa en el interior de las células epiteliales. Los resultados de laboratorio fueron: colesterol total: 26 mg/dl; HDL: 20mg/dl; triglicéridos 13 mg/dl; α -lipoproteínas, vitami-

TABLA 1: Resultado de las biopsias del tejido adiposo donde se muestra la dependencia a los lípidos IV y una composición diferente, según los distintos momentos del tratamiento y en comparación con la de los adultos normales de nuestro país (datos aún no publicados)

Ácido graso	Valores de referencia (mg/g de grasa corporal)	Infusión de lípidos quincenal (mg/g de grasa corporal)	Infusión de lípidos mensual (mg/g de grasa corporal)	Infusión de lípidos semestral (mg/g de grasa corporal)
Palmítico	22,27	20,61	24,85	27,04
Palmitoleico	3,48	12,89	8,06	8,96
Estearico	6,80	1,54	4,04	4,58
Oleico	41,63	46,83	48,39	51,99
Linoleico	16,51	13,85	5,85	2,29
Linolenico	0,48	0,94	0,98	0,03
Araquidónico	0,75	0,43	0,24	0,13

nas A, E y ácidos grasos esenciales (AGE) en plasma, no dosables. Quick, 30%. Acantocitosis en el frotis.

Confirmado el diagnóstico de abetalipoproteinemia, se comenzó el tratamiento con dieta hipograsa, TCM, vitaminas A, D, E y K en formas hidrosolubles a altas dosis, minerales y lípidos EV (2 g/kg/dosis) para la provisión de AGE.

Recibió lípidos EV (Intralipid®/Ivelip®) quincenalmente durante los primeros 5 años hasta la aparición de reacciones de intolerancia (fiebre y urticaria) durante las infusiones, por lo que se decidió espaciarlas cada treinta días y luego cada seis meses.

La recuperación fue excelente. Hoy, a los 14 años, se encuentra cursando segundo año como pupilo en un colegio bilingüe con múltiples actividades deportivas. Ha recuperado la visión –salvo una ligera limitación en el campo visual del ojo derecho– sin ataxia y con desarrollo corporal normal para su edad, con una estatura levemente inferior según su carril genético. Continúa con la dieta, aunque con transgresiones propias de los adolescentes, mostrando una mejoría en la absorción de las grasas y mantiene una esteatorrea moderada.

Monitoreo del estado nutricional en ácidos grasos

Se obtuvieron tres muestras de tejido adiposo de la región pectoral. La primera, al colocar un catéter implantable para las infusiones de lípidos. La segunda se tomó mediante una pequeña incisión en la misma región al espaciarlas cada mes y la tercera, luego de 6 meses sin recibirlas, al retirar el

dispositivo por exigencias del paciente. La cantidad de tejido adiposo necesaria para el análisis es muy pequeño, menor a 0,5 cm³ y puede obtenerse por mínimas incisiones o por punción con aguja gruesa.

Las muestras de tejido adiposo se homogeneizaron en cloroformo/metanol para la extracción de lípidos y los ácidos grasos se convirtieron en metilésteres con cloruro de acetilo/benceno. La separación de los ácidos grasos se realizó por cromatografía gas-líquido en un equipo Shimadzu GC 17-A con una columna Stabilwax 30 m x 0.25 mm DI y 0.5 µm (Restek Co.), utilizando un gradiente de temperatura. La identificación de cada ácido graso se realizó con estándares (Sigma/Supelco).

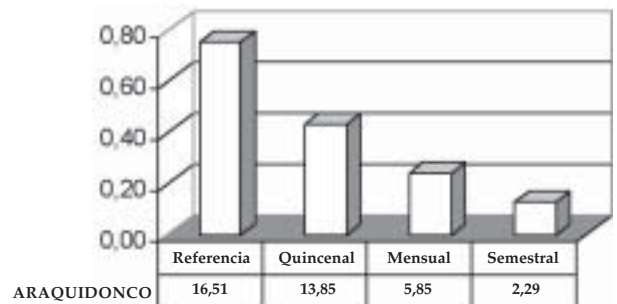
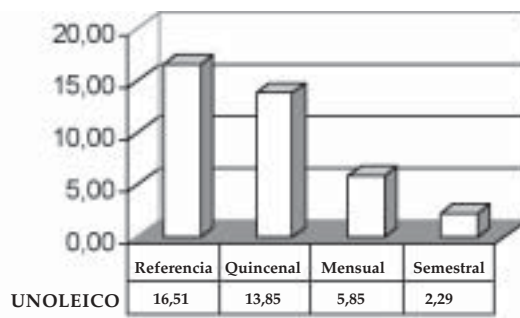
En la *Tabla 1* y en las *Figuras 1 y 2* se muestra la progresiva disminución de la concentración de los ácidos grasos linoleico (18:3ω6) y araquidónico (18:6ω6) en el tejido adiposo subcutáneo del paciente a medida que se espaciaron las infusiones de lípidos.

Como valores de referencia hemos empleado la composición de tejido adiposo de una población de 40 adultos argentinos normales (datos aún no publicados de nuestro grupo).

DISCUSIÓN

La evolución de nuestro paciente fue en extremo favorable ya que, prácticamente se logró la remisión completa del cuadro clínico inicial a pesar de la demora en el diagnóstico. La dieta mejoró la desnutrición y las altas dosis de vitaminas, el cuadro neurológico, excepto por la ligera limitación en el campo visual.

FIGURAS 1 Y 2: La concentración de ácidos linoleico y araquidónico en el tejido adiposo varía de acuerdo con la frecuencia de las infusiones de lípidos endovenosos: disminuyen a medida que éstas se espacian haciéndose diferentes del patrón habitual



El niño no mostró manifestaciones clínicas de deficiencia de ácidos grasos esenciales, lo cual no es de extrañar pues bastan mínimas cantidades de ellos para prevenirlas. Los ácidos grasos resultantes de la elongación y la desaturación de los ácidos grasos de las familias ω -3 y ω -6 habitualmente impiden las manifestaciones clínicas de deficiencia, aunque no las manifestaciones funcionales, como la fluidez de las membranas celulares que tienen relevancia en los procesos de transporte transmembrana o la síntesis alterada de prostanoïdes con potente actividad metabólica.

Sin embargo, la dependencia de la infusión de lípidos y la progresiva diferenciación del patrón de ácidos grasos de una población normal permite inferir una deficiencia subclínica de AGE en el paciente. Debe mencionarse que el patrón de ácidos grasos del tejido adiposo es dependiente de la alimentación habitual, razón por la cual nuestro paciente se comparó con un grupo de argentinos sanos de mediana edad que reunían las condiciones antes citadas y no con información de otras comunidades.

La biopsia del tejido adiposo para evaluar la composición en ácidos grasos es una herramienta valiosa a considerar en el tratamiento de esta rara enfermedad que tiene graves consecuencias neurológicas, visuales y nutricionales si se trata inadecuadamente o en forma insuficiente.

No tenemos conocimiento de que haya sido empleada en la conducción del tratamiento de esta enfermedad; de ello puede

dar cuenta el interés del grupo de estudios de esta enfermedad en el NIH (Bethesda, Md, USA) que periódicamente nos solicitó información sobre el paciente y los resultados de las biopsias. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Kane JP, Havel RJ. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, New York: McGraw-Hill 1989; 1139-1164.
2. Finch LA, Nowicki MJ, Mitchell TE, Smith MD, Shenefelt RE, Subramony C. Clinical Quiz. Abetalipoproteinemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(3): 310-15.
3. Rader DJ, Brewer HB jr. Abetalipoproteinemia (new insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease). *JAMA* 1993; 270: 865-869.
4. Granot E, Deckelbaum RJ. Hypocholesterolemia in childhood. *J Pediatr* 1989; 115: 171-185.
5. Chowers J, Banin E, Merin S, Cooper M, Granot E. Long term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia patients. *Eye* 2001; 15:525-30.
6. Brandimarte G, Tursi A. Regression of Apo B deficiency in biovular twins with Apo B deficiency and celiac disease after gluten withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(7): 1856-8.
7. Heath KE, Leonard JV. The use of a highly informative CA repeat polymorphism within the abetalipoproteinemia locus (4q22-24). *Prenat Diagn* 1997; 17: 1181-1186.
8. Yang, Inazu et al. Abetalipoproteinemia caused by maternal isodisomy of chromosome 4q containing an intron 9 splice acceptor mutation in the microsomal triglyceride transfer protein gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1950-1955.
9. Rajajee S, Sathyasekaran M, Shankar J, Dhathathri L. Importance of screening of the peripheral smear. *Indian J Pediatr* 2002; 69(9): 821-2.
10. Muller DPR, Lloyd JK, Wolff OH. Vitamin E and neurological function. *Lancet* 1983; 1:225-228.