

II. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS

DR. JOSÉ LAGUNA

EL GRUPO DE ENFERMEDADES caracterizadas por acúmulos anormales de lípidos en distintas estructuras del organismo ha recibido el nombre genérico de *lipidosis*; en clínica se usa a menudo la designación de *xantomatosis* para las lipidosis en las que la sustancia acumulada es el colesterol.

En este grupo de enfermedades, no se conoce exactamente el tipo de alteración genética que produce el cuadro clínico, a diferencia de los trastornos congénitos como los relacionados con la formación de hemoglobina anormal, de ausencia de diversas proteínas plasmáticas, de trastornos del metabolismo de los aminoácidos o los carbohidratos, tratados por otros ponentes de este Symposium. Es simplemente la presentación familiar y hereditaria la que le da las características de "error congénito del metabolismo".

En la figura 1 se señalan los principales lípidos afectados en las diversas enfermedades metabólicas hereditarias relacionadas con ellos. Se advierte que tanto para los lípidos simples como para los compuestos y los asociados existen respectivos cuadros patológicos. Desde el punto de vista práctico hay que advertir que todas estas enfermedades son raras y para algunas de ellas sólo se han observado, en todo el mundo, unas cuantas docenas de casos. Un ángulo de interés práctico lo constituye la diferenciación de las xantomatosis primarias, de naturaleza familiar, de las más comunes xantomatosis secundarias, sintomáticas de diversas enfermedades como la diabetes, la nefritis, etc.

En la figura número 2 se establece una clasificación de las lipidosis de acuerdo con la definición señalada en los primeros párrafos. Se incluyen en el cuadro, a título de complemento las xantomatosis secundarias y la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, que es considerada por algunos autores como una forma de xantomatosis primitiva aunque de presentación no familiar y no hereditaria por lo que en rigor, debe tomarse más como un trastorno de proliferación

mesenquimatosa el cual, por tener acúmulos de colesterol en las células reticuloendoteliales, se consideró como enfermedad congénita del metabolismo de los lípidos. Es, por tanto, una verdadera reticuloendoteliosis.

Simple (grasas, ceras)	Hiperlipemia idiopática
Compuestos	
Fosfolípidos	
Lecitinas	Niemann-Pick
Esfingomielinas	
Glicolípidos	
Cerebrósidos	Gaucher
Gangliósidos	Tay-Sachs
Asociados	
Colesterol	Xantomatosis

FIG. 1. Lípidos. Comúnmente productores de enfermedades congénitas metabólicas.

HIPERLIPEMIA IDIOPÁTICA

El medio centenar de casos de esta enfermedad estudiados en todo el mundo, han acusado casi siempre la presencia de tres caracteres que parecen peculiares de esta afección: ataques de dolor abdominal, lesiones cutáneas de tipo xantomatoso y lipemia observable fácilmente en el suero extraído en ayunas. El análisis del suero demuestra una elevación de los lípidos totales —fosfolípidos, colesterol, etc.—; sin embargo, es más acusada para la grasa neutra circulante. En estos sujetos se ha demostrado la salida muy lenta de la grasa de la sangre hacia los tejidos y es posible que el defecto básico radique en los mecanismos de transporte y degeneración de lípidos circulantes.

XANTOMATOSIS

Existen dos tipos de xantomatosis: las primitivas y las secundarias. Las xantomatosis secundarias son sintomáticas de otras enfermedades que se caracterizan por aumento del colesterol circulante y del colesterol tisular. Se presenta siempre que existe un aumento de los lípidos del plasma y cuando este aumento desaparece, disminuye inmediatamente la hipercolesterolemia; las lesiones cutáneas papulares o nodulares (xantomas), también se instalan y desaparecen con relativa facilidad, de acuerdo con la alteración plasmática. En la figura 2 se muestra una lista de las principales enfermedades productoras de xantomatosis secundaria. En estos casos es característico un aumento de las moléculas de lipo-

proteínas con Sf de 10 a 40. La xantomatosis primaria se ha dividido, con fines de presentación, en dos tipos: la forma que cursa con hipercolesterolemia que corresponde a la verdadera enfermedad congénita o sea la xantomatosis primaria esencial y la forma normocolesterolémica, considerada en líneas arriba al señalar la enfermedad Hand-Schüller-Christian con las características de afección no familiar no hereditaria. Este último cuadro de reticuloendoteliosis adopta diversas formas que en común se caracterizan por el aumento de células reticuloendoteliales y formación de granulomas.

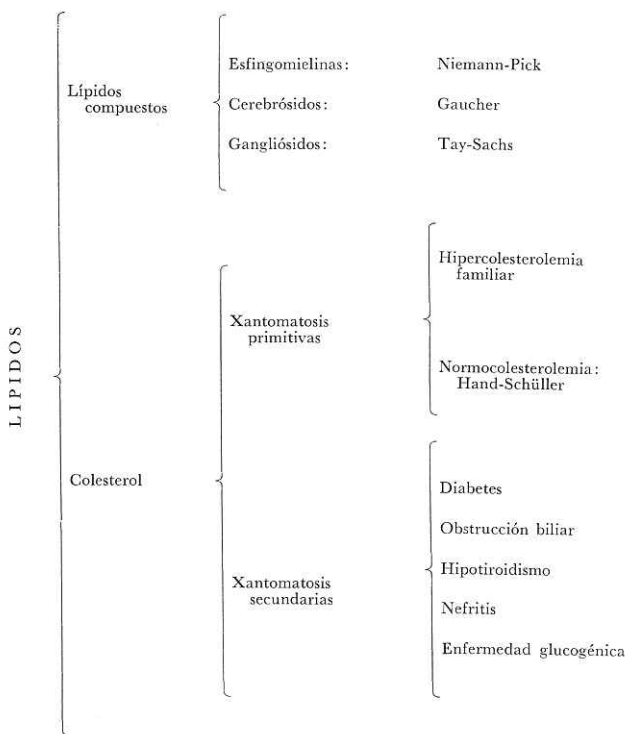


FIG. 2. Principales enfermedades metabólicas de los lípidos.

Cuando las lesiones reticuloendoteliales no tienen acúmulos de lípidos y de crecimiento lento se presenta el cuadro clínico del *granuloma eosinofílico del hueso* diagnosticado habitualmente por medio del estudio radiológico. Las lesiones patológicas amplias y de evolución rápida producen el cuadro de la enfermedad de Letterer-Siwe, de pronóstico fatal.

Existen casos de xantomatosis, en cuyas lesiones reticuloendoteliales se presentan acúmulos de colesterol; se producen en este caso enfermedades de dos tipos: la forma cutánea de xantoma diseminado que aun cuando es de predominio cutáneo puede también mostrar lesiones viscerales y el tipo generalizado o enfermedad de Hand-Schüller-Christian, que se caracteriza por lesiones de los huesos, exoftalmos y diabetes insípida por compresión de la órbita y del hipotálamo por el tejido granulomatoso.

Hipercolesteleremia primaria. En este cuadro se presentan lesiones xantomatosas de diversos tipos como las formas planas, las formas tuberosas de xantelasma de los párpados, los acúmulos en los tendones, especialmente en el tendón de Aquiles, etc., lo que ha dado origen a designaciones diversas que en realidad sólo representan variantes clínicas del mismo padecimiento. Es muy importante que el suero obtenido de estos enfermos en ayunas siempre es claro, a diferencia de lo que sucede en los enfermos con hiperlipemia idiopática. Una forma clínica evolutiva de interés es la que se acompaña de lesiones ateromatosas; a menudo desde la infancia se observa el ateroma, el cual evoluciona hacia la aterosclerosis.

El mecanismo de producción de este cuadro es desconocido pero los datos acumulados parecen señalar un defecto en el almacenamiento de los lípidos. En estos enfermos las cifras de colesterol sanguíneo están alrededor de 500 miligramos por ciento y se encuentran elevados el colesterol libre y el esterificado.

La hipercolesterolemia primaria, desde el punto de vista hereditario, se transmite como carácter dominante.

LIPIDOSIS ESENCIALES PRIMARIAS

Las enfermedades de más interés en esta sección, se caracterizan por acúmulo intracelular de un lípido que habitualmente es del tipo de los lípidos compuestos. Las más importantes son la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick y la idiocia familiar amaurotica, que se presenta en diversas formas entre las cuales destacan la forma infantil o enfermedad de Tay-Sachs.

Enfermedad de Gaucher. Es una enfermedad de presentación familiar, transmitida por un gene recesivo. Adopta dos formas, la infantil, aguda, y la crónica que se observa en los adultos. La forma infantil es de evolución rápida y fatal y se caracteriza por crecimiento exagerado del hígado y el bazo, así como por síntomas neurológicos. En la forma del adulto es característica la esplenomegalia

con anemia, por infiltración de las células reticuloendoteliales del hígado, el bazo y la médula ósea. El pronóstico es variable y muchos pacientes se mejoran considerablemente después de la esplenectomía.

En los tejidos ricos en células de Gaucher se encuentra querasina, cerebrósido formado por ácido lignocérico, esfingosina y galactosa; otro cerebrósido muy parecido al anterior pero que contiene glucosa en vez de galactosa y un compuesto llamado policerebrósido, formado por ácidos grasos, esfingosina y uno o más residuos de hexosa. Es posible (figura 3) que el problema básico en la enfermedad Gaucher sea un desequilibrio entre la formación y la degradación de los cerebrósidos que producen en parte una acumulación excesiva de querquinas anormales, como la que tiene glucosa en vez de galactosa. Hay dos enzimas involucradas en este equilibrio: la fosforicolina esterasa que permite la unión de la fosforilcolina con la lignoceril esfingosina (ceramida), para formar esfingomielina y, la cerebrósida que une la galactosa a la ceramida para formar la querquina. Es posible que la actividad desequilibrada de estas enzimas, provoque el exceso de cerebrósidos que caracterizan a esta afección.

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

En general, la enfermedad ataca a niños que manifiestan retardo físico y mental, adelgazamiento, hepatomegalia y esplenomegalia marcadas. Se presentan pigmentación difusa de la piel y una mancha de color rojo cereza en la mácula lútea de la retina. La enfermedad es causada por el acúmulo de esfingomielina en los histiocitos y retículoendotelios. Habitualmente la enfermedad termina en forma fatal en los primeros años de la vida. La transmisión de esta enfermedad se hace por medio de un gene recesivo y es posible que el mecanismo íntimo de su producción represente una imposibilidad para degradar la esfingomielina y convertirla en ceramida más fosforil-colina (figura 3).

LA IDIOCIA FAMILIAR AMAURÓTICA

Abarca diversos cuadros de los cuales el más importante es la enfermedad de Tay-Sachs o degeneración cerebro-macular. Esta enfermedad aparece desde el principio de la vida y es de evolución fatal en corto plazo. Se presenta un proceso degenerativo extenso del tejido nervioso del cerebro y de la retina; se observa acúmulo de lípidos en los histiocitos, cuya composición química en algunas ocasiones corresponde a la del ácido neuramínico que es un gangliósido. Aunque esta enfermedad se consideraba característica de los judíos, en la actualidad se acepta que hay posibilidades (10%) de que se presente en los no judíos. Es posible que esta enfermedad y la de Nieman Pick sean muy pare-

cidas, pues su similitud clínica es considerable aunque en la enfermedad de Tay-Sachs no se encuentra acúmulo de esfingomielina.

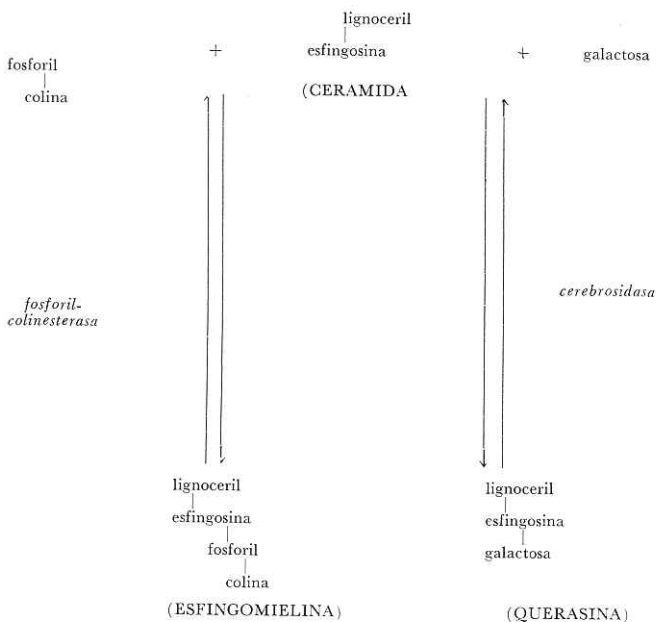


FIG. 3. Metabolitos y enzimas relacionadas con el depósito de esfingomielina o de queratina. La ceramida se une a galactosa para formar queratina o se une a fosforilcolina para dar esfingomielina. Cada posibilidad está presidida por la enzima correspondiente.

REFERENCIAS

1. Adlersberg, D.: *Inborn errors of lipid metabolism: clinical, genetic and chemical aspects*. A. M. A. Arch. Path. 60: 481, 1955.
2. Crocker, A.: *Niemann-Pick Disease*, Medicine 37: 1, 1958.
3. Harrison, T. R. ed.: *Principles of Internal Medicine*, 3ª ed. Mc Graw Hill Book Co. New York, 1958.
4. Hsia, D. Y.: *Inborn Errors of Metabolism*, The Year Book Publishers, Inc. Chicago, 1959.
5. Ottenstein, B., G. Schmidt, y S. J. Tannhauser: *Studies concerning the pathogenesis of Gaucher's disease*, Blood 3: 1250, 1948.
6. Thannhauser, S. J.: *Lipidosis*, Oxford University Press, New York, 1950.
7. Wilson, S. A. K.: *Amaurotic familial idiocy*, Neurology, Vol. 2, p. 877. Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1940.