

SINDROME DE DEFICIENCIA PARCIAL DE LECITINA-COLESTEROL ACILTRANSFERASA (LCAT)

FERNANDO D. BRITES¹, KARINA M. FERNANDEZ¹, MARIA J. ZUNINO², MARIO J. YAEL³, MABEL LARDO¹,
GRACIELA R. CASTRO⁴, REGINA L.W. WIKINSKI¹

¹ Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica; ² Cátedra de Oftalmología Prof. Dr. Carlos Argento, ³ División Nutrición, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires;

⁴ Service de Recherches sur les Lipoprotéines et l'Atherosclérose (SERLIA), INSERM Unité 324, Institut Pasteur de Lille, France

Resumen El síndrome de deficiencia parcial de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) es una entidad patológica de baja incidencia que afecta fundamentalmente el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Comunicamos el primer caso reportado en nuestro país. Se presentó en una mujer de 63 años de edad que tenía opacidad corneal bilateral y xantomas eruptivos en brazos y antebrazos. El estudio lipoproteico reveló hipertrigliceridemia severa y colesterolemia normal, aunque la proporción de colesterol esterificado se hallaba substancialmente disminuida. Es de notar que los niveles plasmáticos de colesterol-HDL y de sus apoproteínas mayoritarias, A-I y A-II, fueron inusualmente bajos. Se observó además intolerancia a la glucosa y alteraciones hematológicas relacionadas con una composición lipídica anormal de las membranas eritrocitarias. La actividad plasmática de la LCAT, evaluada por el método del sustrato exógeno, fue un 82% menor en la paciente que en un individuo control. Es de destacar que la paciente aquí descripta mostró antecedentes de episodios cardíacos e hipertensión arterial, lo cual difiere de muchos de los casos de deficiencia parcial de la enzima (LCAT).

Summary *Partial lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndrome.* This syndrome is a pathological entity of low incidence which mainly affects high density lipoprotein (HDL) metabolism. We here show the first case reported in our country, observed in a 63-year-old woman who showed bilateral corneal opacity and eruptive xanthomas in both arms. The lipoprotein profile disclosed severe hypertriglyceridemia and normocholesterolemia, although the percentage of cholesteryl esters was low. Plasma levels of HDL-cholesterol and HDL major apolipoproteins, A-I and A-II, were markedly decreased. The patient also showed glucose intolerance and hematological alterations related to abnormal lipid composition of erythrocyte membranes. As evaluated by the exogen substrate method, LCAT activity proved to be 82% lower in the patient than in a control subject. It is noteworthy that the patient had experienced cardiac events and presented hypertension, neither of which has been commonly documented in partial LCAT deficiency syndromes.

Key words: LCAT deficiency syndrome, HDL

La enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) cataliza la esterificación del colesterol libre del plasma a través de la transferencia de un grupo acilo del ácido graso que se encuentra en la posición *sn*-2 de la lecitina hacia el grupo 3 β -OH del colesterol. Esta enzima es secretada por el hígado y circula principalmente unida a las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Su acción resulta determinante para la conversión de partículas de HDL inmaduras y de bajo peso molecular en partículas maduras y de mayor tamaño. La esterificación del colesterol de las HDL permite que se mantenga un

gradiente de colesterol libre entre los tejidos periféricos y las partículas aceptoras. De esta manera, la LCAT se constituye en la fuerza impulsora de la vía metabólica denominada transporte reverso de colesterol, la cual consiste en el transporte del exceso del colesterol de las membranas plasmáticas hacia el hígado para su posterior eliminación¹.

Los síndromes de deficiencia de LCAT representan un grupo de desórdenes genéticos que afectan fundamentalmente el metabolismo de las HDL. Esta es una condición familiar de muy baja incidencia, que se hereda de forma recesiva. Es de notar que, si bien numerosos estudios epidemiológicos muestran una fuerte correlación negativa entre los niveles plasmáticos de HDL y la incidencia de aterosclerosis coronaria², esta relación no se comprueba en muchos de los casos descriptos en la bibliografía como síndromes de deficiencia de LCAT con ausencia virtual de HDL³.

Recibido: 13-VII-1998

Aceptado: 8-IX-1998

Dirección postal: Dr. Fernando D. Brites, Depto. Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Junín 956, 1113 Buenos Aires, Argentina
Fax: 54-1-4508-3645; E-mail: fbrites@dbc.ffyb.uba.ar

En este trabajo describimos el primer caso de síndrome de deficiencia parcial de LCAT reportado en nuestro país. Se trata de una mujer de 63 años de edad que presentó las alteraciones oftalmológicas y lipoproteicas características de este síndrome y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Caso clínico

Mujer de 63 años de edad que a fines de 1996 realizó la consulta médica por pérdida gradual de la visión, dificultad para bajar de peso y episodios de dolor precordial.

Con respecto a los antecedentes familiares, la madre falleció a los 68 años consecuencia de un infarto agudo de miocardio y el padre a los 58 años de cáncer. La paciente tiene una hermana de 70 años y dos hijos varones de 38 y 36 años, respectivamente.

Como antecedentes personales, destaca haber padecido dolor de tipo anginoso en 1994 e hipertensión arterial actualmente controlada. Estudios previos evidenciaron, además, presencia de hipertrigliceridemia de larga data que no había respondido a dietoterapia ni a tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Reiteradas medidas de los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas mostraron valores comprendidos entre 114 y 125 mg/dl (valor normal = 70-110 mg/dl).

El examen físico reveló:

- opacidad corneal difusa bilateral
- obesidad de grado I con índice de masa corporal de 28,5 kg/m² e índice cintura/cadera de 0,93⁴.
- ausencia de visceromegalia
- presencia de xantomas eruptivos en brazos y antebrazos

Aspectos oftalmológicos

A la inspección, la córnea presentó un aspecto pálido, opaco y de apariencia nebulosa, con una opacidad más pronunciada cerca del limbo (Fig. 1). En el examen microscópico aparecen opacidades granulares distribuidas en el estroma, respetando el epitelio, la membrana de Descemet y el endotelio.

Aspectos cardiológicos

En el año 1994, la paciente presentó dolor precordial con estudios compatibles con coronariopatía (prueba ergométrica

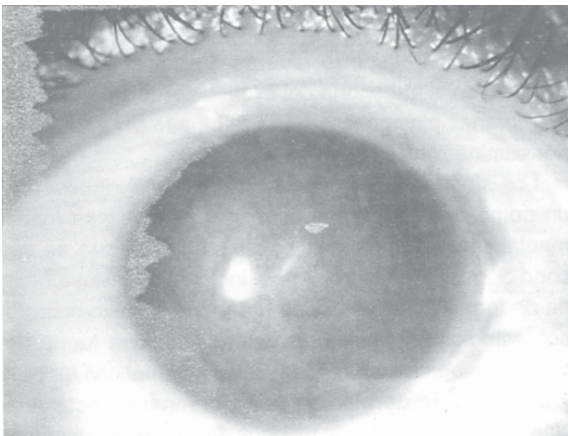


Fig. 1.— Fotografía del ojo de la paciente que evidencia la opacidad corneal

con Talio 201 y ventriculograma radioisotópico). Fue medicada con Atenolol, Diltiazem y ácido acetil salicílico, observándose una buena respuesta al tratamiento.

En 1997, la paciente sufrió un nuevo episodio de dolor anginoso con electrocardiograma compatible con una injuria subendocárdica anterior. Posteriormente, se realizó una prueba ergométrica con Talio 201 que no mostró isquemia al ser realizada bajo medicación.

Aspectos bioquímicos

Al evaluar el perfil de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas se obtuvieron los datos mostrados en la tabla 1. La paciente presentó una hipertrigliceridemia severa que estaba acompañada de niveles deseables de colesterol total. Sin embargo, la distribución del colesterol entre la fracción de colesterol libre y esterificado se encontraba alterada, con un marcado aumento del colesterol libre y una disminución de la proporción del colesterol esterificado. La concentración plasmática de colesterol transportado en las lipoproteínas de densidad intermedia (c-IDL) se hallaba ligeramente aumentada, mientras que los niveles del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) eran bajos. Por otro lado, es de notar que los niveles de c-HDL estaban substancialmente disminuidos. El lipidograma electroforético reveló un incremento de la banda en posición pre β (correspondiente a las lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL) y una disminución muy marcada de la banda en posición α_1 (correspondiente a las HDL), patrón que se corresponde con un fenotipo IV de hiperlipemia⁵. Las apolipoproteínas (apo) mayoritarias de HDL, apo A-I y apo A-II, fueron 40 y 87% menores que el valor deseable, respectivamente; mientras que la apo B era normal. La actividad de la enzima LCAT fue evaluada utilizando el método del sustrato exógeno⁶. El mismo consiste en la incubación del plasma en estudio con un

TABLA 1.— Estudios de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en la paciente con deficiencia parcial de LCAT

	Paciente	Valores deseables
Triglicéridos (mg/dl)	765	≤ 200
Colesterol total (mg/dl)	164	≤ 200
Colesterol libre (%)	66	22-30
Colesterol esterificado (%)	34	70-78
c-VLDL (mg/dl)	63	≤ 40
c-IDL (mg/dl)	22	≤ 12
c-LDL (mg/dl)	75	≤ 130
c-HDL (mg/dl)	4	≥ 40
LIE	IV, α muy disminuida	NL
Apo A-I (mg/dl)	75	≥ 125
Apo A-II (mg/dl)	4	30-60
Apo B (mg/dl)	107	75-125

c, colesterol; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; LIE, lipidograma electroforético; Apo, apolipoproteína; LCAT, lecitina:colesterol aciltransferasa; NL, normolipoproteinémico.

proteoliposoma análogo de las HDL que contiene apo A-I, fosfolípidos, colesterol libre y ¹⁴C-colesterol libre. Las fracciones de colesterol libre y colesterol esterificado se separan por cromatografía en capa fina y luego, se mide la radioactividad de cada banda. Los resultados se expresan como porcentaje del colesterol esterificado formado por mililitro de plasma por hora. De esta manera, se evidenció una actividad 82% disminuida en la paciente con respecto a la de un plasma control (2,4 vs 13,7%/ml.h, respectivamente). La actividad de la LCAT también fue medida en la hermana y en los dos hijos de la paciente, obteniéndose los siguientes resultados: 6,1; 11,6; 11,7%/ml.h; respectivamente.

La paciente presentó 4,17.10¹² eritrocitos/l, hemoglobina de 12,6 g/dl y hematocrito de 38%. El examen microscópico reveló anisocitosis, marcada anisocromía, discromía, presencia de estomatocitos, ocasionales microesferocitos y escasas target-cells. La electroforesis de hemoglobina mostró un patrón normal. Estudios posteriores de la serie roja demostraron una menor fragilidad osmótica (fragilidad corpuscular media = 34,8 vs 53,0% para un sujeto control) y presencia de cuerpos de Heinz (14 vs 7% para un sujeto control). La serie blanca y el recuento plaquetario fueron normales.

La determinación de los niveles plasmáticos de urea y del clearance de creatinina, así como la ausencia de proteinuria y de microalbuminuria evidenciaron una función renal normal.

El hepatograma (bilirrubina total, alaninaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa, pseudocolinesterasa y 5'nucleotidasa) tampoco mostró alteraciones.

También se evaluaron las concentraciones plasmáticas de T₃, T₄ y TSH, las cuales estaban comprendidas dentro de los valores normales.

Se efectuó una prueba oral de tolerancia a la glucosa, con medida de la insulinemia. La misma reveló una intolerancia a la glucosa con insulinemia en ayunas de 16 µU/ml (valor normal = 3-17 µU/ml) e hiperinsulinemia posterior a la sobrecarga.

Aspectos terapéuticos

Actualmente, la paciente sigue una dieta de 1.200 calorías/día con hidratos de carbono complejos, bajo contenido graso total, hiposódica y sin alcohol. Recibe Atenolol 100 mg/día y aspirina 81 mg/día. Desde hace 7 meses, está medicada con Feno-fibrate 300 mg/día, habiendo disminuido los niveles plasmáticos de triglicéridos de 765 mg/dl a 507 mg/dl y sin cambios en la concentración de c-HDL.

Discusión

La paciente aquí descripta presenta un síndrome de deficiencia de la enzima LCAT, inicialmente sugerido por las alteraciones oftalmológicas y el perfil lipoproteico y posteriormente, confirmado por una baja actividad LCAT. Se trata de una enfermedad de muy baja incidencia y éste constituiría el primer caso reportado en la República Argentina. A nivel mundial se han descripto menos de 40 familias con este síndrome y hasta el presente han sido descubiertas 36 mutaciones diferentes del gen de la LCAT³.

Con respecto a los familiares de la paciente estudiada, la hermana mostró una actividad de LCAT disminuida aunque en menor grado que la paciente, mientras que

los dos hijos presentaron actividades similares a las del sujeto control.

El perfil de lípidos y lipoproteínas fue el esperado en un síndrome de deficiencia de LCAT. La hipertrigliceridemia era a expensas de VLDL y clínicamente se manifestó mediante la aparición de xantomas eruptivos. El principal defecto se centró en las HDL, ya que la LCAT, al esterificar el colesterol libre de las mismas, es la responsable de su maduración. De esta manera, se evidenció una importante alteración en el metabolismo de dichas lipoproteínas. Los niveles de c-HDL fueron inusualmente bajos, al igual que las concentraciones plasmáticas de la apo A-I y apo A-II. No obstante, el descenso del contenido de colesterol de las HDL fue considerablemente mayor que el de la apo A-I, componente proteico mayoritario de esta lipoproteína. Este hecho podría reflejar un deficiente rol de las HDL en el transporte reverso del colesterol, que es la vía antiaterogénica del organismo.

Con respecto al aspecto cardiológico, la paciente en estudio exhibió manifestaciones de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La relación entre los síndromes de deficiencia de LCAT y la enfermedad coronaria es un tema de controversia, ya que a pesar de lo esperado, no todos los pacientes con estos síndromes presentaron aterosclerosis prematura³. En la citada paciente, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica podría interpretarse como consecuencia de un deficiente transporte reverso del colesterol. Por otro lado, a pesar de que los niveles de c-LDL eran bajos, la concentración plasmática de c-IDL era elevada. El aumento de c-IDL ya ha sido descripto en distintos fenotipos de hiperlipemia que cursan con hipertrigliceridemia⁷ y es un reconocido factor de riesgo cardiovascular.

La opacidad en ambas córneas y la pérdida gradual de la visión, observadas en la paciente en estudio, constituyen una manifestación frecuentemente asociada a enfermedades genéticas que afectan el metabolismo de las HDL^{7,8}. Dicha opacidad se debería a la presencia de cristales de colesterol y destacaría el rol de la HDL, la apo A-I y la LCAT en la remoción del colesterol de los tejidos periféricos.

Esta anomalía determinaría también la acumulación de colesterol en las membranas eritrocitarias y es así como los pacientes con déficit de LCAT suelen presentar distintas alteraciones hematológicas^{9,10}. En nuestro caso se observó fundamentalmente presencia de estomatocitos y de escasas target-cells. Más aún, la prueba de fragilidad osmótica evidenció una mayor resistencia de las membranas eritrocitarias, la cual podría ocasionar una mayor hemólisis intravascular, aunque esta paciente no presentó anemia.

Es de notar que la función renal de la paciente era normal, mientras que en algunos casos más severos de déficit de LCAT descriptos en la bibliografía, la nefropatía

es una característica común^{10,11}. Tanto la función hepática, como el eje tiroideo eran normales.

Además de la alteración en la LCAT, la paciente presentó intolerancia a la glucosa y niveles de insulina elevados después de la sobrecarga de glucosa. La hiperinsulinemia, la consecuente insulinoresistencia y la obesidad se encuentran estrechamente asociadas a modificaciones del perfil lipoproteico, especialmente a la hipertrigliceridemia y a un mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular aterosclerótica¹².

En cuanto al tratamiento de la hiperlipemia, la paciente respondió al Fenofibrato, sin llegar a alcanzar los valores de trigliceridemia deseables. Los niveles plasmáticos de c-HDL no sufrieron modificaciones, dado que la hipoalfalipoproteinemia severa que presentó esta paciente no era consecuencia de la hipertrigliceridemia sino que se debía a la menor actividad de la LCAT.

Bibliografía

1. Glomset JA. The plasma lecithin:cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 1968; 9: 155-67.
2. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. *JAMA* 1986; 256: 2835-8.
3. Kuivenhoven JA, Pritchard H, Hill J, Frohlich J, Assmann G, Kastelein J. The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes. *J Lipid Res* 1997; 38: 191-205.
4. Scott MG. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (Suppl): 563S-72S.
5. Beaumont J, Carlson L, Cooper G, et al. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Bull WHO* 1970; 43: 891-970.
6. Chen CH, Albers JJ. Characterization of proteoliposomes containing apoprotein A-I: a new substrate for the measurement of lecithin:cholesterol acyltransferase activity. *J Lipid Res* 1982; 23: 680-91.
7. Schreier LE, Berg G, Rosenthal SB, Correa V, López GI, Brites F, et al. Cholesterol-IDL y/o colesterol-β-VLDL: un nuevo parámetro en diferentes fenotipos lipoproteicos. *Acta Bioq Clin Latinoam* 1993; 27: 65-74.
8. Barchiesi BJ, Eckel B, Ellis PP. The cornea and the disorders of lipid metabolism. *Survey of Ophthalmology* 1991; 36: 1-22.
9. Frohlich J, Hoag G, McLeod R, Hayden M, Godin D, Wadsworth LD, et al. Hypoalphalipoproteinemia resembling fish eye disease. *Acta Med Scand* 1987; 221: 291-8.
10. Sakuma M, Akanuma Y, Kodama T, Yamada N, Murata S, et al. Familial plasma lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. A new family with partial LCAT activity. *Acta Med Scand* 1982; 212: 225-32.
11. Guerin M, Dachet C, Goulinet S, Chevet D, Dolphin PJ, Chapman MJ, et al. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency: molecular analysis of a compound heterozygote: LCAT (Arg¹⁴⁷ → Trp) and LCAT (Tyr¹⁷¹ → Stop). *Atherosclerosis* 1997; 131: 85-95.
12. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.

No es cierto que las generaciones actuales sean mejores o peores que las precedentes. Los jóvenes de hoy tienen igual idealismo e iguales virtudes que los de antes, con idénticas cualidades y defectos en potencia; pero hay más recursos y escuelas, por lo tanto más ocasiones y más obligación de progresar. Es responsabilidad nuestra, de los que dirigimos y orientamos, desarrollar en cada joven la confianza en sí mismo, fe en su Patria, el amor a la ciencia o al arte o la empresa que cultivan, el altruismo y amor a sus semejantes.

Bernardo A. Houssay (1887-1971)

Discurso en el homenaje al 80° aniversario de su nacimiento. En: *Escritos y Discursos de Bernardo Houssay*. A. Barrios Medina, A. Paladini (compiladores), Buenos Aires: Eudeba, 1989, p 595