



## Caso clínico

# La X de las dislipemias

María Merino Viveros<sup>1</sup>, Belén Vega Piñero<sup>1</sup>, Fernando Gil Ares<sup>2</sup>, M.<sup>a</sup> Guadalupe Guijarro de Armas<sup>1</sup>, July Maribel Montaña<sup>1</sup> y Cristina Navea Aguilera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Getafe. <sup>2</sup>Servicio Medicina Digestiva. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

### Resumen

Los pacientes con colestasis hepática pueden presentar hipercolesterolemia secundaria, como consecuencia de la acumulación de la lipoproteína X (Lp-X); una forma anómala de LDL, considerada como el parámetro bioquímico más sensible y específico para el diagnóstico de colestasis intra o extrahepática. El objetivo de esta comunicación clínica es ilustrar esta asociación. Se trata de un varón de 54 años con hepatopatía colestásica severa que a su vez presenta una elevación progresiva de colesterol total y LDL con presencia de lipoproteína X. El colesterol total y LDL, descendieron progresivamente hasta normalizarse, coincidiendo con la mejoría de la función hepática, confirmando un patrón de protección cardiovascular.

(Nutr Hosp. 2014;29:953-955)

DOI:10.3305/nh.2014.29.4.7249

Palabras clave: Lipoproteína X. Hipercolesterolemia. Enfermedad hepática colestásica.

### Nota clínica

Existen múltiples causas de dislipemia secundaria entre las que se encuentran la DM tipo 2, el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, las enfermedades colestásicas hepáticas, el tabaco, la obesidad y los fármacos, entre otras. Los pacientes con enfermedades colestásicas pueden presentar hipercolesterolemia secundaria, como consecuencia de la acumulación de la lipoproteína X (Lp-X). Ésta, es una forma anómala de LDL, rica en colesterol libre y fosfolípidos, considerada como el parámetro bioquímico más sensible y específico para el diagnóstico de colestasis intra o extrahepática. La Lp-X se puede encontrar en pacientes con enfermedad colestásica, en el déficit de lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), en neonatos con función hepática inmadura y como consecuencia del tratamiento con nutrición parenteral con emulsiones ricas en lípidos (Intralipid®)<sup>2</sup>.

Correspondencia: María Merino Viveros.  
E-mail: marietta84@hotmail.com

Recibido: 2-I-2014.  
Aceptado: 21-I-2014.

### THE "X" OF DYSLIPEMIAS

#### Abstract

Patients with cholestatic diseases can present secondary hypercholesterolemia, as a result of the accumulation of lipoprotein X (Lp-X); an abnormal LDL form, considered as the biochemical parameter more sensitive and specific for the diagnosis of cholestasis intra or extrahepatic cholestasis. The aim of this clinical communication is to illustrate this association. A 54-year-old male with severe cholestatic liver disease which in turn presents a progressive total cholesterol rise and LDL with presence of lipoprotein X. Total and LDL cholesterol were down to normal, also coinciding with the improvement of cholestatic liver disease conferring cardiovascular protection pattern.

(Nutr Hosp. 2014;29:953-955)

DOI:10.3305/nh.2014.29.4.7249

Key words: Lipoprotein X. Hipercolesterolemia. Cholestatic liver disease.

A continuación presentamos un caso de hipercolesterolemia severa secundaria a enfermedad colestásica con presencia de Lp-X y mostramos su evolución, hasta su mejoría.

Se trata de un varón 54 años sin antecedentes personales ni familiares de interés que ingresa en enero 2011 por isquemia masiva de colon secundaria a obstrucción intestinal por una neoplasia de sigma estenosante, motivo por el que se realizó colectomía subtotal con anastomosis termino-terminal de íleon a recto. Como complicación postoperatoria presentó fracaso renal agudo que requirió hemofiltración. A la semana de la intervención presentó shock hipovolémico secundario a hemoperitoneo que requirió reintervención quirúrgica. En dicha intervención se objetivaron cambios morfológicos en páncreas compatibles con pancreatitis necrosante, estableciéndose un origen isquémico. Es en este momento cuando tenemos conocimiento del paciente, mediante interconsulta a la Unidad de Nutrición para soporte nutricional. El paciente procedía de UCI, donde había estado 11 días y había recibido tratamiento con Nutrición Parenteral Total (NPT) durante 8 días (con 60 g lípidos). Al pasar a planta, se mantiene la NPT durante 2 días más (sin lípidos), progresando posteriormente a tolerancia oral sin incidencias.

En el momento del ingreso el paciente presentaba analítica con perfil hepático normal, sin embargo, a las 48 horas del ingreso desarrolló hipertransaminasemia con colestasis severa, llegando a presentar al mes de ingreso cifras de bilirrubina total (BR) de 27 mg/dl (<1) con bilirrubina directa 21 mg/dl (0-0,3 mg/dl), Gamma-Glutamiltransferasa (GGT) 829 U/L (15-85), Fosfatasa Alcalina (FA) 1456 U/L (50-136) y ALT/AST de hasta 400 UI/L. Fue estudiado por el servicio de Medicina Digestiva, realizándose: serologías virales, estudio metabólico de hierro y cobre, estudio de autoinmunidad, sin alteraciones destacables. Asimismo se realizó ecografía abdominal, que mostro datos de depósito graso y Colangio-RMN con objetivación de ligera dilatación de la vía biliar extrahepática, por lo que se realizó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en la que no se observaron alteraciones. Finalmente, se realizó biopsia hepática con resultado anatomopatológico de “intensa colestasis y moderada esteatosis sin inflamación ni repercusión fi-

brosa”. Se estableció el diagnóstico de ictericia postoperatoria benigna de origen multifactorial con un posible componente de toxicidad por amoxicilina-ácido clavulánico vs propofol.

Coincidiendo con estas alteraciones se objetivó una elevación progresiva de colesterol total hasta alcanzar cifras de 717 mg/dl (130-200), con HDL colesterol 11 mg/dl (4.060), LDL 667 mg/dl (80-160) y triglicéridos de 194 mg/dl (60-150). Ante la sospecha de que estas alteraciones del metabolismo lipídico fueran secundarias a la enfermedad colestásica y la presencia de la lipoproteína X, se solicitaron niveles a un centro de referencia, confirmándose dicha elevación: lipoproteína X 206 mg/dl (<10), lipoproteína A 85,20 mg/dl (< 30), Apo-A 75 mg/dl (120-180), Apo-B 165 mg/dl (63-11), Apo-E 15.7 mg/dl (2,3-6,3).

Presentaba normofunción tiroidea y en la exploración física se objetivaba normopeso (peso 69 kg, IMC 23 kg/m<sup>2</sup>) y ausencia de xantomas, xantelasmas y arco corneal (figs. 1 y 2).

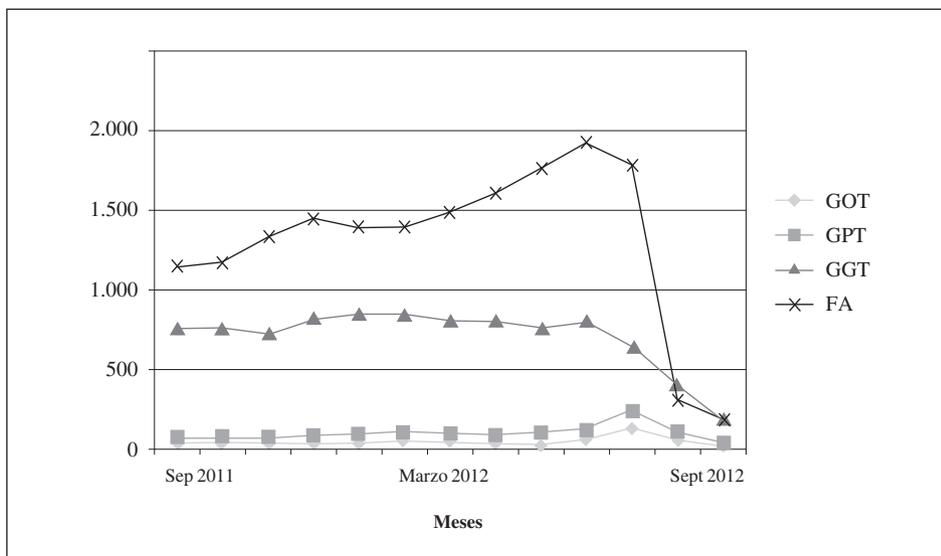


Fig. 1.—Evolución función hepática (septiembre 2011-septiembre 2012).

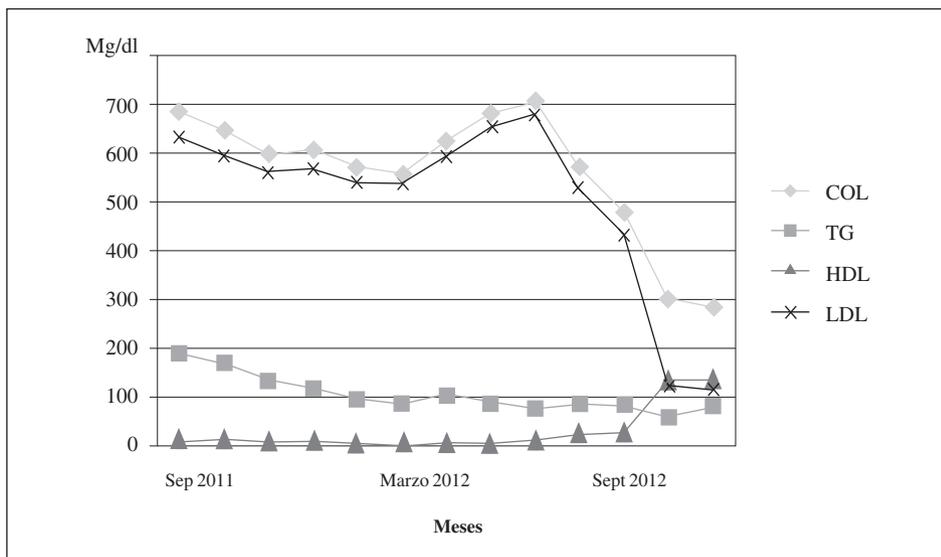


Fig. 2.—Evolución perfil lipídico (septiembre 2011-septiembre 2012).

A la vista de estas alteraciones y dado el riesgo que suponían las estatinas por su metabolismo hepático y la posibilidad de alcanzar niveles tóxicos, se inició tratamiento con Colestipol 5 g en marzo 2011 (1 comprimido cada 12 h) hasta septiembre 2012 (cuando se suspende el tratamiento); a su vez Medicina Digestiva instauró tratamiento con Ácido Ursodeoxicólico (UDCA) (250 mg cada 24 h). Las cifras de colesterol fueron descendiendo progresivamente hasta normalizarse, coincidiendo también con la mejoría de la hepatopatía colestásica (GGT 291, FA 191 mg/dl) habiendo mantenido desde entonces cifras de colesterol total y LDL-col normales y altas HDL (Col 287, LDL 113, HDL 137 mg/dl), confiriéndole un patrón de protección cardiovascular.

## Discusión

Seidel y cols., describieron por primera vez a esta lipoproteína, de características muy diferentes a las lipoproteínas que se encuentran normalmente en el suero humano; consta en su composición de un 94% de lípidos y un 6% de proteínas en peso. La porción proteica de la Lp-X está compuesta por apo-C y albúmina. Se trata de partículas con un tamaño similar a las VLDL, aunque con la densidad de las LDL<sup>4</sup>. La Lp-X se ha detectado y estudiado mayoritariamente en el suero de pacientes con colestasis. En estos casos se reduce la secreción de ácidos biliares, lo que conduce a una disminución en su síntesis) y a una regulación a la baja en la síntesis de colesterol hepático. La disminución en la síntesis hepática de colesterol no disminuye los niveles séricos de colesterol ya que hay una progresiva disminución de los receptores LDL; por eso, el aumento del colesterol total en sangre se puede atribuir en parte al LDL que no ha sido aclarado por los hepatocitos<sup>5</sup>.

La patogénesis en estos casos no está claramente resuelta; normalmente el hígado excreta complejos de lipoproteínas en la bilis con fosfolípidos y colesterol no esterificado en concentraciones similares a la Lp-X. Estos hallazgos sugieren que el reflujo de la bilis en el compartimento plasmático causa la formación de Lp-X en la colestasis.

Esta alteración, además de presentarse en pacientes con colestasis como en nuestro caso clínico, también se ha observado en pacientes con nutrición parenteral a los que se les administran emulsiones ricas en fosfolípidos, si bien nuestro paciente recibió NPT, fue durante un corto período de tiempo, con muy poca cantidad de lípidos y el empeoramiento bioquímico se produjo tras la suspensión de la NPT. El tipo de lípidos utilizados en este caso fue SMOF lipid®: lípidos compuestos por 30% de triglicéridos de cadena larga (LCT) procedente de soja, 30% de Triglicéridos de Cadena Media (MCT), 15% con Omega-3 procedente de aceite de

pescado y 25% de Omega-9 procedente del aceite de Oliva. Este tipo de emulsión no es rica en fosfolípidos.

En cuanto a la importancia relevancia clínica de esta alteración, se ha demostrado que a pesar de ser responsable de las altas concentraciones séricas de colesterol en pacientes con colestasis, la Lp-X es incapaz de activar mecanismos de retroalimentación negativa para la síntesis de colesterol de *novo*; es más, Chisholm y cols<sup>6</sup> han observado que la Lp-X no sólo no inhibe, sino que estimula hasta 5 veces la actividad de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMGCoA). Esta situación agrava la acumulación de colesterol, haciendo que algunos pacientes con colestasis desarrollen un cuadro bioquímico similar a la hipercolesterolemia familiar tipo IIa.

Se ha objetivado que la presencia de la Lp-X inhibe la oxidación de las partículas LDL reduciendo el riesgo aterosclerótico, por lo que se puede decir que tiene propiedades antiaterogénicas, si bien concentraciones muy elevadas de Lp-X pueden causar un síndrome de hiperviscosidad<sup>7</sup>, pero no hay evidencia actual de que exista un aumento de riesgo coronario. En este caso se decidió iniciar tratamiento con Colestipol (resina de intercambio iónico que disminuye la absorción intestinal de colesterol) y UDCA (que disminuye la absorción intestinal de colesterol y reduce la reabsorción de ácidos biliares) a pesar de que la mejoría del perfil lipídico se produce más en relación con la evolución de la función hepática que con el tratamiento hipolipemiante<sup>8</sup>, tal como ilustra el caso de nuestro paciente.

En conclusión, la hipercolesterolemia es una complicación común en la enfermedad hepática colestásica, que nos debe hacer pensar en la presencia de Lipoproteína-X y sus propiedades antiaterogénicas.

## Referencias

1. Sörös P, Böttcher J y cols. Lipoprotein X in patients with cirrhosis: its relationship to cholestasis and hypercholesterolemia. *Hepatology* 1998; 28: 1199-205.
2. Weinberg RB, Singh KK. Short term nutrition with glucose an Intralipid®: effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 794-8.
3. Seidel D, Alaupovic P y cols. A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. I. Method for quantitative separation and identification of lipoproteins in jaundiced subjects. *J Clin Invest* 1969; 48: 1211-23.
4. Fernández ML, Muñoz E. Lipoproteína X. Revisión. *Química Clínica* 2002; 21 (2): 47-51.
5. Sorokin A, Brown JL y cols. Primary biliary cirrhosis, hiperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007; 194: 293-9.
6. Chisholm JW, Nation P y cols. High plasma cholesterol in drug-induced cholestasis is associated with enhanced hepatic cholesterol synthesis. *Am J Physiol* 1999; 276: G1165-73.
7. Motoko K, Jun W y cols. A Case of Type 2 Diabetes and Metastatic Liver Cancer Exhibiting Hypercholesterolemia with Abnormal Lipoproteins. *Intern Med* 2012; 51: 619-23.
8. Stepien KM, Divyateja H y cols. Lipoprotein X in a patient with cholestasis and hypertriglyceridaemia. 2013 Mar; 50 (Pt 2): 173-5.