

Facultad de Química y Farmacia. — Cátedra de Química Biológica
Profesor: Dr. EDUARDO J. MIGUEL

Bioquímica de la Lipidosis de Buerger - Grutz

E. J. MIGUEL, A. BETOLAZA y PILAR GARCÍA

S U M M A R Y

Buerger and Gruetz described, in Germany, in 1932, a very uncommon metabolic disturbance of lipids, called familiar idiopathic lipodosis, its biochemical characteristics being a massive hyperlipohemia which gives to the blood serum a milky —and even creamy— aspect, and depostion of lipids on various organs and on the skin.

Few cases of this disease are described in the literature, and the authors have studied biochemically the first cases diagnosed in Uruguay, also in South America.

Las perturbaciones del metabolismo de los lípidos han sido estudiadas intensamente en los últimos años, y ello ha permitido determinar su origen, poner en evidencia su mecanismo bioquímico y, finalmente, llegar a la clasificación de estas afecciones.

Estas deficiencias metabólicas pueden abarcar globalmente a todos los lípidos del organismo, teniendo como expresión bioquímica una notable hiperlipemia con ascenso paralelo de todas las fracciones de los lípidos o bien puede tratarse del aumento de una o varias de estas fracciones por separado.

Un ejemplo del primer tipo de proceso, es precisamente la afec-

ción hallada, en 1932, en Alemania, por Bürger y Grütz y que denominaron hiperlipemia familiar idiopática, de la cual nos ocuparemos en esta comunicación.

Como tipos de perturbaciones aisladas de fracciones de lípidos tenemos:

a) *Lipidosis cerebrósido celular.*

Es una afección constitucional y familiar con depósito de quera-sina en las células reticulohistiocitarias. Su tipo es la enfermedad de Gaucher.

b) *Lipidosis diaminofosfátido celular.*

Es una enfermedad congénita y familiar en la que se observa acumulación en las células reticulohistiocitarias del diaminofosfátido esfingomielina. Su tipo es la enfermedad de Niemann-Pick.

c) *Lipidosis gangliósido celular.*

Es una afección con perturbación metabólica traducida por acumulación de gangliósidos, que contienen un ácido monobásico, el neu-ramínico con un grupo amino libre, esfingosina unida a ácidos grasos y a la glucosa o galactosa en unión glucosídica como en la esfingo-mielina; su molécula no contiene anión fosfato. Su tipo es la enfer-medad de Tay-Sach.

d) *Colesterolosis o xantomatosis.*

Se subdividen en:

a) Esenciales o primitivas.

b) Secundarias a afecciones diversas.

Las esenciales o primitivas pueden ser, a su vez, normocolestero-lémicas o hipercolesterolémicas.

lémicas o hipercolesterolémicas.

Las secundarias pueden serlo a afecciones hepáticas o endocrinas.

Las colesterolosis o xantomatosis consisten fundamentalmente en la acumulación del colesterol en las células reticulohistiocitarias de diversas zonas del organismo según el tipo de que se trate.

a) Xantomatosis esencial normocolesterolémica, comprende una serie de procesos, cuya forma más conocida es el síndrome de Schuller-

Christian, formas clínicas reunidas en la denominación común de granuloma eosinófilo.

b) Xantomatosis esencial hipercolesterolémica, en la que hay acumulación de colesterol en suero y tejidos.

c) Xantomatosis secundarias debidas a hiperlipemia, en las que el hecho bioquímico fundamental es una gran hiperlipemia.

El nivel de los lípidos del suero sanguíneo depende de varios factores:

1.º) De la absorción intestinal de los lípidos.

2.º) De la migración de lípidos de los tejidos adiposos hacia los órganos donde se metabolizan.

3.º) De la deposición de lípidos en el tejido celular subcutáneo y en otras regiones de almacenamiento.

4.º) De la velocidad de metabolización en los órganos, que es el balance entre transporte y combustión de lípidos.

5.º) De los trastornos del metabolismo intracelular de los lípidos.

Las hiperlipemias pueden derivar de disturbios en cada uno de estos cinco factores o de la combinación de ellos.

La lipiodosis de Bürger-Grütz

En el año 1932, describieron Bürger y Grütz ⁽¹⁾, en Alemania, con el nombre de "lipidosis hepatoesplenomegálica con alteraciones xantomatosas de piel y mucosas", la enfermedad encontrada por ellos en un paciente de 12 años.

Lo más llamativo, desde el punto de vista bioquímico, era la enorme hiperlipemia con suero lactescente.

Sometido a tratamiento durante un año, se observó el hecho interesante de que la sintomatología clínica mejoraba al someterlo a régimen alimenticio desprovisto de lípidos y que, por el contrario, empeoraba al administrarle régimen normal o hiperlipídico.

Las cifras de lipemia mostraron un estrecho paralelismo con la riqueza en lípidos de la dieta.

La segunda observación fue hecha por Opitz ⁽⁴⁾ en 1935. Se trataba de un niño de 12 años con hiperlipemia intensa y con las características de respuesta al tratamiento dietético igual al caso de Bürger-Grütz.

Franklin⁽³⁾ en el tomo de 1936-37 de la revista inglesa (Proc. Roy. Soc. Med.) describe un caso similar al de Opitz en una niña de 5 años.

Holt y col.⁽⁴⁾ presentan en el 28.º Congreso Anual de la Sociedad Americana para la Investigación Clínica, un caso similar en una niña de 11 años, que luego motivó un importante trabajo llamado "hiperlipemia familiar idiopática".

También esta niña mejoraba de su hiperlipemia y su cuadro clínico con la reducción de los lípidos de su dieta.

Pusieron en evidencia también, que dos hermanos y la madre de la enferma tenían una franca hiperlipemia sin síntomas clínicos; lo que demostraba el carácter familiar y probablemente hereditario de la afección.

Bernstein y col.⁽⁵⁾ publicaron en 1939 otro caso en un niño de 6 años con hiperlipemia y xantomatosis cutánea secundaria.

Goodman y col.⁽⁶⁾ en 1940 junto con Thannhauser⁽⁷⁾ estudiaron otro caso con hiperlipemia intensa en un niño de 2 años.

En total existen 8 casos infantiles en la bibliografía.

En adultos han publicado: Harslöf⁽⁸⁾ en 1948 dos casos de hiperlipemia familiar idiopática en dos hermanos varones de 16 y 27 años.

Un caso de McGavack y Shephardson⁽³⁾ y otro de Wise y Garb⁽¹⁰⁾ son también de hiperlipemia familiar idiopática.

Thannhauser describe cuatro caso más, los que totalizan ocho casos de adultos en la bibliografía.

Thannhauser y Stanely con lípidos "marcados" con yodo radioactivo demostraron que en la lipidosis de Bürger-Grütz los lípidos normalmente absorbidos se mantienen un tiempo mucho más largo del normal en la sangre, lo que demuestra que la hiperlipemia persistente de estos enfermos se produce por un enlentecimiento muy marcado del pasaje de los lípidos a través de los capilares sanguíneos, hacia los órganos de depósito. Esto puede ser debido a un trastorno anatómico o funcional de los capilares que dificulta el pasaje de los lípidos a los tejidos, sea a una perturbación del sistema enzimático que regula el depósito de los lípidos en los tejidos de reserva o a una coexistencia de ambos factores.

Respecto a lo primero, no se ha observado ningún trastorno anatómico en los capilares de dichos enfermos. Respecto al segundo fac-

tor, hay que recordar que lipasas y fosfatasas son los fermentos metabolizadores de los lípidos en los tejidos. En uno de los casos Thannhauser no encontró lipasa sanguínea dosificable, y nosotros en un caso de los nuestros tampoco hallamos actividad lipásica en el suero y además una fosfatasemia alcalina prácticamente ausente.

Se ve en esto que el factor fermentos parece desempeñar un papel muy importante en este trastorno del metabolismo de los lípidos.

Son hechos a confirmar con nuevas observaciones.

Resultados

Enfermo J. J. S.

Lípidos totales: Técnica Wilson y Hansen. Valores normales: 370 a 670 mgrs.

29 de setiembre de 1949: 1860 mgrs. (suero lactescente).

Se indica régimen sin lípidos.

15 de octubre de 1949: 920 mgrs. %.

10 de noviembre de 1949: 950 mgrs. %.

21 de noviembre de 1949 (alta): 540 mgrs. %.

15 de enero de 1952: 840 mgrs. %.

29 de abril de 1952: 780 mgrs. %.

Julio de 1953: 740 mgrs. %.

Colesterol total: Técnica de Bloor.

Valores normales: 160 a 200 mgrs.

29 de setiembre de 1949: 750 mgrs. %.

3 de octubre de 1949: 535 mgrs. %.

15 de octubre de 1949: 337 mgrs. %.

1.º de noviembre de 1949: 271 mgrs. %.

Esteres: 173 mgrs. %.

21 de noviembre de 1949: 220 mgrs. %.

Colesterol base: 47 mgrs. %.

15 de enero de 1952: 325 mgrs. %.

2 de abril de 1952: 350 mgrs. %.

29 de abril de 1952: 360 mgrs. %.

Julio de 1953: 264 mgrs. %.

Ácidos grasos totales:

Técnica: Stewart y White. Valores normales: 175 a 300 mgrs. %.

10 de noviembre de 1949: 349 mgrs. %.

Julio de 1953: 320 mgrs. %.

Fosfolípidos (en lecitina):

Técnica: Krasnok, Rosen y Parasocoka.

Valores normales: 175 a 300 mgrs. %.

Julio de 1953: 300 mgrs. %.

Lipasa sanguínea: 0 unidades.

Fosfatemia alcalina: Valores normales: 1 a 4 unidades Bodansky.
0,1 U. B.

Glucemia: 99 mgrs. %.

Hiper glucemia provocada:

Técnica: Escudero.

Valores normales: Dando 2 grs. de glucosa por Kg. de peso.

En ayuno, 80 a 120 mgrs. A la hora y media, 160 a 180; a las 3 horas, 80 a 120.

Orina a la tercera hora: 0 o trazas.

Resultados:

Ayuno: 98 mgrs. A la hora y media, 154. A las tres horas, 100 mgrs.

Glucosuria en la orina de las 3 horas: 27 grs.

Amilasuria:

29 de setiembre de 1949: unidades pancreáticas en orina 50 unid.

Valores normales: 50 a 100 unidades.

Exploración funcional hepática:

Bilirrubina total: 0,56 (Normal: hasta 1 mgr. %).

Bilirrubina directa: 0,256 (Normal: hasta 0,3 mgr. %).

Prótidos totales: 7,25 (Normal: 6,5 a 7,5).

Seroalbúmina: 4,29.

Globulina: 2,96.

Cociente serina/globulina: 1,44.

Cefalina. Colesterol Hanger: Negativa.

Rojo coloidal (Ducci): 0 (Normal: 0,1 ó 2).

Timol (MacLagan): 3 unidades (Normal: hasta 4 unidades).

Floculación del timol (negativa a las 24 horas).

Exploración funcional hepática normal.

Sondeo duodenal:

Respuesta vesicular positiva al $MgSO_4$.

Coolesterol biliar 288 mgrs. % (Normal: 140 mgrs. %).

Abundantes gotas de grasa al examen microscópico.

Azoemia: 0 gr. 25.

Eritrosedimentación: 80 minutos. 1 hora.

Reacción de Wassermann: Negativa.

Hemograma:

Glóbulos rojos: 3.690.000.

Glóbulos blancos: 5.000.

Hemoglobina: 76 %.

Polinucleares: 69.

Linfocitos: 30.

Eosinófilos: 5.

Monocitos: 6.

Plaquetas: normales.

Mielograma: Abundantes gotitas de grasa coloreadas por Sudán III.

Parénquima mieloide: normal, se ven células histiodes espumosas (xantomatosas).

Hepatograma: Células hepáticas de dos tipos: normales y vacuoladas. Células histiodes espumosas (xantomatosas).

Enfermo R. S.

Lípidos totales:

Noviembre de 1949: 1680 suero lactescente.

Julio de 1953: 940 mgrs. %.

Colesterol total: julio 1953: 347 mgrs. (sin grasas).

Fosfolípidos (lecitina): 330 grms. %.

Exploración funcional hepática:

Bilirrubina total: 0,6.

Bilirrubina directa: 0,216.

Bilirrubina indirecta: 0,384.

Colesterol: 290.

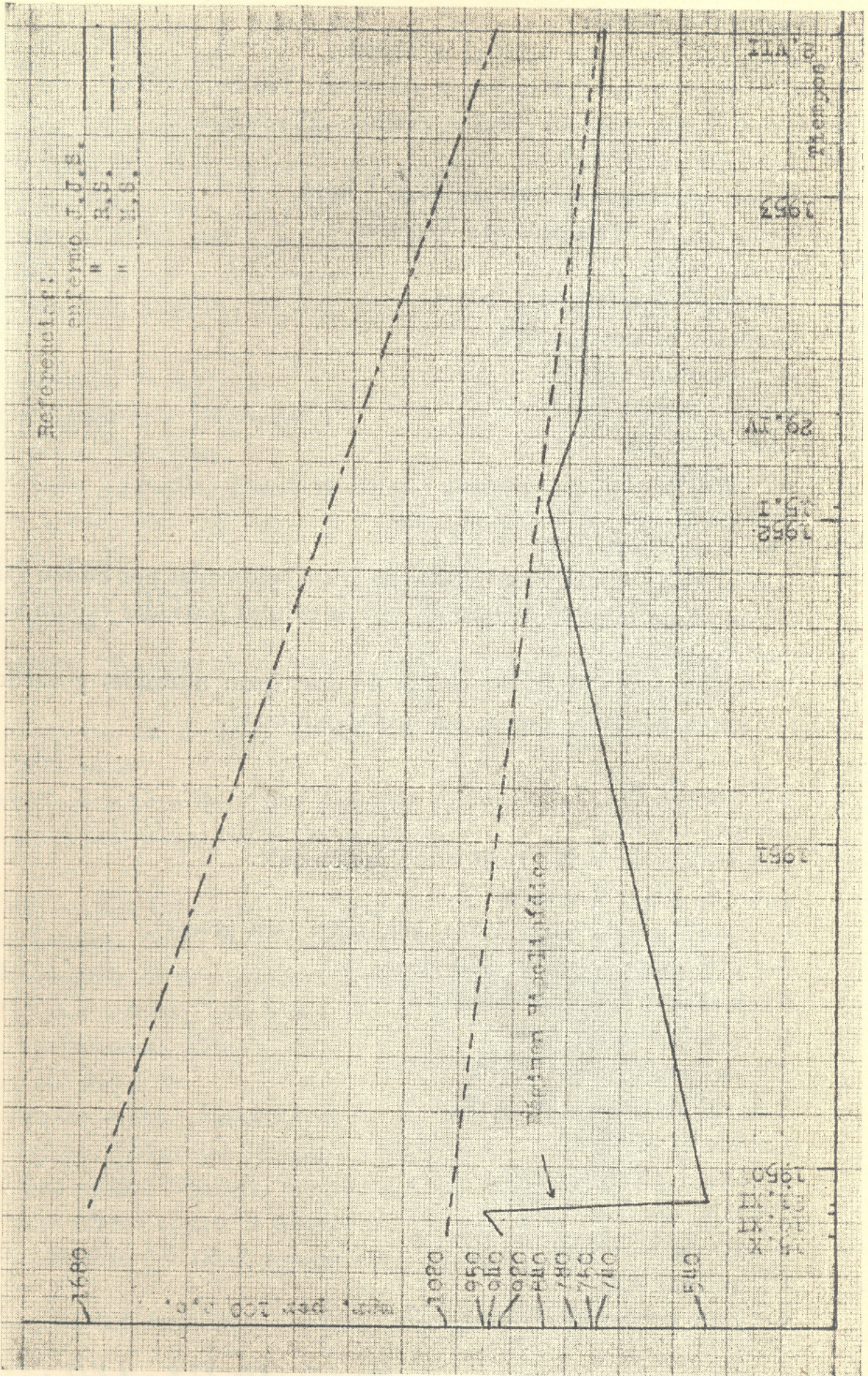
Fosfatasa alcalina: 1,86.

Prótidos totales: 7,20.

Seroalbúmina: 4,60.

Globulina: 2,12.

Cociente serina/globulina: 2,17.



Variaciones de la lipemia total en función del régimen normal o hipolipídico

Cefalina colesterol (Hanger): Negativa.

Rojo coloidal (Ducci): 0.

Timol: 3 unidades $\frac{1}{2}$.

Floculación del timol a las 24 horas: Negativa.

Hiperglucemia provocada:

Ayuno: 98 mgrs. 1 $\frac{1}{2}$ hora: 149 mgrs. 3 horas: 100 mgrs.

Orina de la 3 hora: sin glucosa.

Enfermo M. S.

Lípidos totales:

15 de octubre de 1949 (régimen sin grasas, suero claro, 1020 mgrs. %).

Colesterol total: octubre de 1949: 253 mgrs. %.

Noviembre de 1949: 245 mgrs. %.

Acidos grasos totales: noviembre de 1949: 443 mgrs. %.

Azoemia: 0 gr. 30.

Reacción de Wassermann: Negativa.

Bilirrubina total: 0,9.

Bilirrubina directa: trazas.

Bilirrubina indirecta: 0,9.

CONCLUSIONES

Describimos por primera vez en nuestro país, las características bioquímicas de la lipidosis familiar idiopática o enfermedad de Bürger-Grütz.

Se trata de tres hermanos adultos, dos de sexo masculino y uno de sexo femenino.

Es una hiperlipemia que abarca a todas las fracciones de los lípidos sanguíneos, que disminuye con la alimentación hipolipídica y que vuelve a las cifras elevadas con dieta normal o hiperlipídica.

En uno de los casos en que se pudo realizar el estudio, no encontramos actividad lipásica ni de β glicerofosfatasa alcalina en el suero sanguíneo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bürger (M.) und Grütz (O.). Arch. Dermat. und Syphilis, 166.452.1932.
- 2) Opitz (H.). Deutsche Med. Wochenschr. 61.88.1935.
- 3) Franklin (S. M.). Proc. Roy. Soc. Med. 30.711.1936.37.
- 4) Holt Jr. (L. E.), Aylward (F. X.) and Timbres (H. C.). Bull. John's Hopkins Hosp. 64.279.1939.
- 5) Holt Jr. (L. E.), Aylward (F. X.) and Timbres (H. C.). Am. Jour. Clin. Investigation. 15.451.1936.
- 6) Berstein (S. S.), Williams (H. H.), Hummell (F. C.), Sheperd (M. L.) and Erickson (B. N.). Jour. Pediat. 14.570.1939.
- 7) Goodman (M.), Scuman (H.) and Goodman (S.), Jour. Pediat. 14.596.1940.
- 8) Harslof (E.), Acta. Med. Scandinav. 130.140.1948.
- 9) McGavack (T. H.) and Shepardson (H. C.). Ann. Int. Med. 7.582.1933.
- 10) Wise (F.) and Garb (I.). Arch. Dermat. and Syph. 45.723.1942.