

Diferencias según sexo y estado diabético en la relación entre Apolipoproteína C-III y ácidos grasos libres con los triglicéridos séricos en sujetos a riesgo para intolerancia a la Glucosa.

Hermes Flórez¹, Armando J. Méndez², Linda Jones² y Ronald B. Goldberg².

¹Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela y ²Diabetes Research Institute, University of Miami School of Medicine, USA.

Palabras clave: Apolipoproteína C-III, ácidos grasos libres, triglicéridos, diabetes.

Resumen. La insulino resistencia e hiperinsulinemia pueden inducir una sobreproducción hepática de VLDL ricas en triglicéridos (TG), por aumento de la disponibilidad de ácidos grasos libres (AGL). Por otra parte, la apolipoproteína C-III (apo C-III) es un inhibidor del catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG. A fin de explorar la relación existente entre los niveles séricos de TG, AGL y apo C-III en sujetos hiperinsulinémicos con diferentes estados de tolerancia a la glucosa, se estudiaron 103 individuos (63 mujeres y 40 hombres) con un índice de masa corporal ó IMC ≥ 25 Kg/m²: 44 con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico y 59 normoglicémicos (controles). Se observó que los niveles de AGL en ayunas fueron significativamente mayores en las mujeres que en los hombres, y en los sujetos con diabetes que en los controles, incluso después de ajustar estadísticamente para las diferencias en edad, IMC, insulina y TG. Los pacientes con diabetes tenían mayores niveles de apo C-III en comparación con los controles, después de ajustar estadísticamente para edad, sexo e IMC; sin embargo, estas diferencias fueron en parte atribuibles a las diferencias en los niveles de TG e insulina. El análisis de regresión en los diabéticos mostró que los TG estaban fuertemente asociados a los niveles de apo C-III tanto en los hombres como en las mujeres ($r = 0,90$ y $0,79$ respectivamente; $p < 0,001$), mientras que la asociación tendía a ser menor entre los TG y los AGL ($r = 0,48$; $p < 0,05$ en los hombres y $r = 0,45$; $p = 0,06$ en las mujeres). Por el

contrario, en los controles, los TG estuvieron fuertemente asociados con los niveles de apo C-III en los hombres ($r = 0,83$; $p < 0,01$) pero no con los AGL, mientras que en las mujeres, los TG se asociaron con los AGL ($r = 0,39$; $p < 0,05$) pero no con la apo C-III. Estos resultados sugieren que en los hombres, con o sin diabetes, la apo C-III es mejor factor de predicción de los niveles de TG que los AGL. En contraste, en las mujeres normoglicémicas, los AGL predominan como factor de predicción de los niveles de TG séricos; mientras que las mujeres con diabetes se asemejan a los hombres, pues los niveles de apo C-III, y no los AGL, están mayormente asociados con los TG.

Differences by gender and diabetic status in the relationship among apolipoprotein C-III, free fatty acids and triglycerides in subjects at risk for glucose intolerance.

Invest Clin 1999; 40(1): 51-66.

Key words: Apolipoprotein C-III, free fatty acids, triglycerides, glucose intolerance, diabetes.

Abstract. Insulin resistance and hyperinsulinemia can induce overproduction of triglyceride (TG) rich VLDL in the liver by increasing the availability of free fatty acids (FFA). Conversely, apolipoprotein C-III (apoC-III) is an inhibitor of the catabolism of TG-rich lipoproteins. To explore the relationship among FFA, apo C-III and TG in hyperinsulinemic subjects, we studied 103 individuals (63 women and 40 men) with a body mass index (BMI) 25 Kg/m^2 : 59 subjects with normal glucose tolerance (NGT), and 44 with newly diagnosed type 2 diabetes. After adjustment for age, BMI, fasting insulin and TG, FFA were significantly higher in women than in men and in subjects with diabetes compared with NGT. Subjects with diabetes had higher apo C-III levels compared to NGT, adjusted for age, sex and BMI, and that was largely accounted for by differences in insulin and TG levels. In addition, regression analysis in subjects with diabetes showed that TG were strongly associated with apo C-III in both men and women ($r = 0.90$ and 0.79 , respectively; $p < 0.001$), while the association tended to be smaller between TG and FFA ($r = 0.48$, $p < 0.05$ in men and $r = 0.45$, $p = 0.06$ in women). Conversely, in individuals with NGT fasting TG was strongly associated with apo C-III in men ($r = 0.83$, $p < 0.01$) but not with FFA, while in women TG was associated with FFA ($r = 0.39$, $p < 0.05$) but not with apo C-III. In summary, elevated apo C-III was a predominant factor associated with elevated TG levels in NGT men and all subjects with type 2 diabetes, while FFA were more closely related with TG levels in NGT women.

Recibido: 1-6-98. Aceptado: 26-10-98.

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales han señalado que la hiperinsulinemia se asocia al desarrollo de complicaciones ateroscleróticas a nivel cardiovascular. Esto ha sido reportado tanto en sujetos normoglicémicos como en individuos con intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (1-4).

Los mecanismos a través de los cuales la hiperinsulinemia promueve la aterosclerosis no han sido completamente definidos. Varios estudios han indicado que una alta concentración de insulina plasmática se asocia a cambios en los niveles de lípidos y lipoproteínas en el plasma, caracterizados por: elevación de los triglicéridos (TG) totales y en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés), disminución de la concentración del colesterol de las HDL (lipoproteínas de alta densidad) y recientemente se ha descrito también la presencia de un patrón de partículas de LDL (lipoproteínas de baja densidad) de tamaño más pequeño y más densas (patrón B) que típicamente son más aterogénicas (5-10).

Puesto que los niveles de insulina plasmática en ayunas se correlacionan estrechamente con la captación de glucosa mediada por insulina (sensibilidad insulínica), es posible que la hiperinsulinemia constituya un indicador indirecto de la asociación entre insulino-resistencia (disminución de la sensibilidad insulínica) y las modificaciones adver-

sas en los niveles de lípidos y lipoproteínas del plasma (7).

Varios mecanismos han sido considerados para explicar la asociación entre insulino-resistencia (IR) y las anormalidades en los lípidos y lipoproteínas, entre éstos la influencia de factores que afectan tanto el metabolismo de la glucosa como el metabolismo lipídico. La obesidad (sobrepeso) pudiera ser uno de esos factores, puesto que es capaz de inducir IR, de aumentar la producción de TG en las VLDL y de disminuir el HDL-colesterol (HDL-C). De hecho, el síndrome metabólico se caracteriza por la asociación de obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e IR, y entre sus alteraciones lipídicas se han descrito, además de la hipertrigliceridemia y el bajo nivel de HDL-C, el patrón B de partículas de LDL, y la hipertrigliceridemia postprandial (5,11,12).

Otra posibilidad que pudiera explicar la asociación entre la acción de la insulina y los niveles de lípidos y lipoproteínas plasmáticas sería que la IR actúe como un mecanismo etiopatogénico primario responsable de las alteraciones lipídicas y lipoproteicas. Esto ha sido documentado particularmente en estudios cinéticos del metabolismo de los TG. La mayoría de estos estudios ha señalado que la IR y la hiperinsulinemia pueden inducir una sobreproducción hepática de partículas de VLDL enriquecidas con TG, como consecuencia de una mayor disponibilidad de sustrato, es decir, de ácidos grasos libres (AGL) (13-15).

Además de una mayor síntesis de VLDL, también se ha descrito en individuos con IR (particularmente en aquellos con diabetes mellitus tipo 2) una disminución en el catabolismo de las VLDL, lo cual contribuiría igualmente a un estado de hipertrigliceridemia; esto puede ocurrir bien por una reducción de la tasa catabólica fraccional de las VLDL o bien por una menor captación de los remanentes de VLDL a nivel de su receptor (proteína relacionada al receptor de LDL) (16-17).

Otro mecanismo posible es una reducción en la actividad (o ausencia) de la enzima lipoprotein-lipasa (LPL) del tejido adiposo, lo cual afectaría la remoción de las partículas ricas en TG (18). Se ha reportado que los niveles plasmáticos de apolipoproteína C-III (apo C-III) se correlacionan negativamente con la actividad de LPL (19,20). De hecho, en individuos con deficiencia de apo C-III se ha observado un aumento del catabolismo de las VLDL, mientras que la elevación de la tasa de síntesis de apo C-III se ha reportado en pacientes con hipertrigliceridemia (HTG) (21-23).

Asimismo, se ha definido mejor el papel de la apo C-III en el catabolismo de los remanentes de lipoproteínas ricas en TG (24). La apo C-III cubre el ligando del receptor para apolipoproteína E y, por tanto, reduce la interacción entre los remanentes de lipoproteína y la proteína relacionada al receptor de LDL (17,25).

En la actualidad, se dispone de poca información referente al significado que pueda tener un menor ca-

tabolismo de las VLDL, asociado específicamente al aumento de los niveles de apo C-III, el cual conduciría a la HTG descrita en los estados de IR e hiperinsulinemia. De igual modo, sería importante considerar el aumento en la síntesis hepática de VLDL ricas en TG, por una mayor disponibilidad de sustrato (AGL), que contribuiría al desarrollo de HTG.

En la mayoría de los estudios anteriores sobre niveles de apo C-III los individuos han sido primariamente seleccionados en base a la presencia de HTG. En este estudio la población evaluada comprendió sujetos a riesgo de intolerancia a la glucosa e IR, que potencialmente pudieran tener HTG asociada.

El propósito de este trabajo ha sido examinar en sujetos hiperinsulinémicos la hipótesis sobre la existencia de diferencias en la relación de los niveles séricos de TG con los de AGL y con los de apo C-III según su estado de tolerancia a la glucosa (normoglicemia o diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico).

Una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la HTG en estados de hiperinsulinemia e IR sería útil para definir a futuro estrategias de prevención y/o tratamiento en individuos susceptibles. Este estudio presenta los resultados preliminares de la evaluación realizada en sujetos a riesgo para el desarrollo de diabetes e intolerancia a la glucosa que acudieron a la pesquisa del Programa de Prevención de la Diabetes de la Universidad de

Miami durante el primer año de actividades (26,27).

SUJETOS Y MÉTODOS

El estudio se realizó en 103 individuos (63 mujeres y 40 hombres), mayores de 25 años y con un índice de masa corporal (IMC) $\geq 25\text{kg/m}^2$, que consecutivamente acudieron por primera vez a un programa de pesquisa para evaluar su estado de tolerancia a la glucosa y su riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (Programa de Prevención de la Diabetes en la Universidad de Miami). Todos los sujetos tenían buen estado de salud según su historia médica y examen de rutina de orina y sangre. Los pacientes tenían pruebas normales de funcionamiento hepático y renal, sin antecedentes de enfermedad en la tiroides y no estaban recibiendo medicamentos para el tratamiento de dislipidemias. De igual modo, se excluyeron aquellos pacientes que estuvieran recibiendo diuréticos tipo tiazida y/o beta-bloqueadores, y aquellos con niveles de TG $\geq 600\text{ mg/dl}$.

La muestra fue tomada en 44 sujetos con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico, y en 59 individuos normoglicémicos (controles). El diagnóstico de diabetes se basó en un valor de glicemia superior o igual a 200 mg/dl a las dos horas de la prueba de tolerancia glucosada oral (PTGO) con 75 g de glucosa y/o una glicemia en ayunas superior o igual a 126 mg/dl , de acuerdo a los criterios establecidos por el Comité de Expertos para la clasificación de la

diabetes de la Asociación Americana de Diabetes (28). Así mismo, los individuos normoglicémicos tenían una glicemia a las 2-horas de la PTGO por debajo de los 140 mg/dl y una glicemia en ayunas por debajo de 110 mg/dl . Las concentraciones de glucosa plasmática (en ayunas y a las 2 horas de la PTGO) fueron evaluadas usando el método de glucosa oxidasa (con analizador Cobas-Mira), mientras que las concentraciones de insulina y proinsulina plasmáticas (en ayunas) se determinaron mediante radioinmunoanálisis (Diagnostic Products Corp., USA y Linco Research Inc., USA, respectivamente).

La evaluación de los lípidos y apolipoproteínas séricas se realizó a partir de una muestra de sangre venosa obtenida después de un ayuno de 12 a 16 horas, separada en centrifuga de baja velocidad (2500 rpm , 30 min , a 4°C). El colesterol total (Col-t) y TG fueron determinados mediante métodos enzimáticos comerciales (Roche Diagnostics, USA) (29,30). El colesterol de HDL (HDL-C) fue determinado en el sobrenadante posterior a la precipitación con dextran sulfato (31). Los valores de LDL-colesterol (LDL-C) y de VLDL-colesterol (VLDL-C) se obtuvieron usando la fórmula de Friedewald (32). Los AGL fueron evaluados mediante método enzimático colorimétrico (NEFA C, Wako Chemicals Inc., USA). Las concentraciones de apolipoproteína A-I (apo A-I) y apolipoproteína B (apo B) fueron evaluadas mediante inmunoensayos turbidométricos (Incstar Corp., USA) (33). La

apolipoproteína C-III (apo C-III) fue determinada mediante electroinmunodifusión usando kits de Hydragel LpC-III (Sebia, Francia).

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete Stat-MostTM para WindowsTM. Los datos se presentan como la media \pm desviación estándar (DE). Todos los análisis estadísticos fueron de doble-cola y se consideró estadísticamente significativo un valor de alfa menor o igual a 0,05. Puesto que este es un estudio exploratorio, para evaluar si las relaciones entre apo C-III, AGL y TG merecen evaluación adicional, no se hicieron correcciones para comparaciones múltiples.

A fin de aumentar el poder estadístico, se realizaron pruebas de interacción para determinar si las asociaciones eran similares entre los grupos estudiados. Para aquellas variables que fueron similares se agruparon conjuntamente hombres y mujeres, así como individuos normoglicémicos y con diabetes tipo 2. El análisis de regresión múltiple se realizó utilizando la estrategia de eliminación en reverso.

RESULTADOS

La Tabla I muestra las características clínicas y metabólicas de los sujetos estudiados. La edad, glicemia en ayunas y a las 2 horas de la PTGO, y la proinsulina (pero no la insulina en ayunas) fueron mayores en los sujetos con diabetes ($p < 0,01$) en comparación con los normoglicémicos. Así mismo, dentro de ambos grupos de tolerancia a la glucosa,

las mujeres fueron similares a los hombres en edad, IMC, glicemia (en ayunas y a las 2 horas de la PTGO) y proinsulina. Sin embargo, la insulina en ayunas tuvo una tendencia a ser mayor ($p = 0,066$) en los hombres que en las mujeres, particularmente en los normoglicémicos. Igualmente, se observó una tendencia a mayores cifras de presión arterial sistólica (PAS) en los hombres ($p = 0,061$) y en los sujetos con diabetes ($p = 0,051$).

Los lípidos y apolipoproteínas de los individuos estudiados se presentan en la Tabla II. Puede apreciarse que los TG y VLDL-C fueron mayores en los sujetos con diabetes ($p = 0,026$) en comparación con los controles, mientras que el HDL-C fue menor en los hombres que en las mujeres ($p = 0,002$) pero no fue significativamente menor en los sujetos con diabetes en relación a los controles. Por otra parte, tanto en hombres como en las mujeres, los niveles de Col-t, LDL-C, apo A-I y apo B fueron similares entre los sujetos con diabetes y con normoglicemia. En contraste, los niveles de AGL fueron mayores en los pacientes con diabetes ($p = 0,0012$) y tendieron a ser mayores en las mujeres ($p = 0,065$) que en los hombres. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas aún después de controlar para diferencias en la edad, IMC, insulina y TG (Tabla III). En referencia a la apo C-III, se observó que en ambos sexos los niveles de esta apolipoproteína fueron mayores en los sujetos con diabetes en comparación con los controles ($p = 0,007$) y estas diferencias per-

TABLA I
CARACTERÍSTICAS EN MUJERES Y HOMBRES ESTUDIADOS CON NORMOGLICEMIA Y DIABETES TIPO 2

	Normoglicemia		Diabetes		P de la diferencia según	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Estado diabético	Sexo
n	43	16	20	24		
Edad (años)	42,4 (9,1)*	42,9 (11,4)	52,1 (11,7)	56,2 (10,3)	< 0,0001	0,314
IMC (kg/m ²)	31,0 (5,4)	29,8 (7,4)	32,2 (5,0)	29,6 (4,5)	0,755	0,269
PAS (mmHg)	114,5 (10,4)	122,6 (13,4)	121,0 (12,3)	125,6 (16,4)	0,051	0,061
PAD (mmHg)	78,7 (7,4)	83,6 (5,8)	81,3 (7,8)	82,5 (8,5)	0,364	0,128
Glicemia 0-h (mg/dl)	93,1 (7,7)	102,3 (9,5)	137,1 (26,8)	136,1 (19,2)	< 0,0001	0,166
Glicemia 2-h (mg/dl)	105,1 (14,8)	99,3 (15,7)	275,2 (56,9)	252,4 (58,5)	< 0,0001	0,426
Insulina 0-h (mU/l)	13,8 (7,3)	19,1 (13,4)	17,5 (5,3)	20,61 (11,0)	0,336	0,066
Proinsulina (pmol/l)	11,1 (7,9)	11,8 (5,7)	19,7 (9,61)	25,0 (12,1)	0,001	0,656

*Resultados en media (desviación estándar). IMC= índice de masa corporal. PAS= presión arterial sistólica. PAD= presión arterial diastólica. 0-h= ayunas, 2-h= 2 horas de la prueba de tolerancia glucosada oral.

TABLA II
LÍPIDOS Y APOLIPOPROTEÍNAS EN MUJERES Y HOMBRES ESTUDIADOS CON NORMOGLICEMIA
Y DIABETES TIPO 2

	Normoglicemia		Diabetes		P de la diferencia según	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Estado diabético	Sexo
Col-t (mg/dl)	194,7 (40,2)*	217,8 (49,6)	205,8 (37,1)	205,7 (55,0)	0,917	0,274
HDL-C (mg/dl)	52,3 (14,6)	42,9 (12,2)	48,0 (10,4)	39,1 (8,9)	0,364	0,002
LDL-C (mg/dl)	121,3 (39,9)	142,1 (47,1)	125,6 (32,2)	131,0 (48,0)	0,789	0,317
VLDL-C (mg/dl)	21,0 (8,9)	27,3 (10,4)	32,1 (17,5)	35,5 (20,3)	0,025	0,565
TG (mg/dl)	104,8 (45,0)	136,5 (52,2)	164,6 (101,9)	181,9 (116,9)	0,026	0,674
AGL (mmol /L)	358,0 (133,1)	255,2 (84,4)	530,1 (223,3)	402,2 (136,8)	0,0012	0,065
Apo CIII total (mg/dl)	25,3 (7,5)	27,5 (8,3)	33,7 (13,0)	29,5 (13,9)	0,007	0,720
Apo CIII- Lp no-B (mg/dl)	13,0 (5,0)	13,0 (5,2)	17,8 (9,5)	11,4 (6,2)	0,070	0,079
Apo CIII- Lp B (mg/dl)	12,0 (4,9)	14,5 (5,2)	15,8 (7,4)	18,1 (11,2)	0,0026	0,267
Apo A-I (mg/dl)	167,1 (30,8)	153,2 (31,5)	155,9 (27,3)	149,5 (28,9)	0,123	0,241
Apo B (mg/dl)	79,9 (15,5)	93,5 (23,5)	86,8 (13,1)	90,1 (20,8)	0,517	0,508

*Resultados en media (desviación estándar). Col-t= colesterol total. HDL-C= colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. LDL-C=colesterol de las lipoproteínas de baja densidad. VLDL-C= colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad. TG = Triglicéridos, AGL= ácidos grasos libres. Apo= apolipoproteína.

TABLA III
RELACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS LIBRES CON VARIABLES CLÍNICAS
Y METABÓLICAS (MODELOS OBTENIDOS MEDIANTE ANÁLISIS
DE REGRESIÓN MÚLTIPLE)

	BETA	BETA (E.E.)*	VALOR DE P
Modelo 1			
Edad	3,38	1,77	0,06
Índice de masa corporal	0,75	3,8	0,84
Sexo	-13 4,9	41,8	0,0019
Estado diabético	142,6	44,3	0,002
Modelo 2			
Edad	3,81	1,55	0,01
Índice de masa corporal	-5,11	4,1	0,21
Triglicéridos	0,82	0,23	0,001
Insulina en ayunas	7,54	2,59	0,005

sistieron después de ajustar para edad, sexo e IMC; sin embargo, fueron en parte atribuibles a diferencias en los TG e insulina (Tabla IV).

En la Tabla V se muestran los coeficientes de correlación de Pearson de los TG tanto con los AGL como con la apo C-III, según sexo y grupo de tolerancia glucosada. Se observa que en los sujetos con diabetes, los TG estuvieron fuertemente asociados a los niveles de apo C-III tanto en los hombres como en las mujeres ($r = 0,90$ y $0,79$, respectivamente; $p < 0,001$), mientras que la asociación tendía a ser menor entre los TG y los AGL ($r = 0,48$; $p < 0,05$ en los hombres, y $r = 0,45$; $p = 0,06$ en las mujeres). Por el contrario, en los individuos normoglicémicos, los TG estuvieron fuertemente asociados con los niveles de apo C-III en

los hombres ($r = 0,83$; $p < 0,01$) pero no con los AGL ($p = 0,18$); mientras que en las mujeres normoglicémicas, los TG se asociaron con los AGL ($r = 0,39$; $p < 0,05$) pero no con los niveles de apo C-III ($p=0,15$).

La relación de los TG tanto con los AGL como con la apo C-III, una vez que se ha ajustado estadísticamente para las covariables de edad, sexo e IMC, se muestran en la Tabla VI. Se observa que las diferencias en los niveles de TG entre los sujetos con diabetes y los controles que se describieron anteriormente (Tabla II), son atribuibles a las diferencias en los niveles de AGL y en la apo C-III (modelos 2 y 3 de la Tabla VI). Así mismo, puede apreciarse que un 30% de la variabilidad en los niveles de TG depende de los niveles de AGL ($r^2 = 0,30$ y $p = 0,0002$) pero

TABLA IV
RELACIÓN DE LA APOLIPOPROTEÍNA C-III CON VARIABLES CLÍNICAS
Y METABÓLICAS (MODELOS OBTENIDOS MEDIANTE ANÁLISIS
DE REGRESIÓN MÚLTIPLE)

	BETA	BETA (E.E.)*	VALOR DE P
Modelo 1			
Edad	0,11	0,11	0,34
Índice de masa corporal	-0,56	0,24	0,025
Sexo	-3,83	2,8	0,17
Estado diabético	5,9	2,9	0,04
Modelo 2			
Edad	0,11	0,07	0,13
Índice de masa corporal	-0,48	0,19	0,014
Triglicéridos	0,09	0,009	<0,0001
Insulina en ayunas	0,11	0,07	0,13
Sexo	-4,24	1,95	0,03
Estado diabético	0,56	1,99	0,77

TABLA V

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON PARA LA ASOCIACIÓN
DE TRIGLICÉRIDOS CON APOLIPOPROTEÍNA C-III Y ÁCIDOS GRASOS LIBRES,
SEGÚN SEXO Y ESTADO DIABÉTICO

	Normoglicemia		Diabetes	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
Apolipoproteína C-III	0,26	0,83**	0,79***	0,90***
Ácidos grasos libres	0,39*	0,28	0,45 §	0,48*

cuando se incluye la apo C-III en el modelo se puede explicar un 63% de la variabilidad de los TG ($r^2 = 0,63$ y $p < 0,0001$) y el efecto de los AGL sobre los TG se reduce, pero aún permanece significativo ($p = 0,014$). Los efectos de los AGL y de apo C-III sobre los TG persistieron incluso después de incluir insulina en el modelo (datos no mostrados en tabla).

DISCUSIÓN

La elevación de los TG séricos y los niveles reducidos de HDL-C son las alteraciones lipídicas más comunes en los sujetos con el síndrome de IR y con diabetes tipo 2 (5-9,34). Aunque algunos autores han descrito que esta hipertrigliceridemia (HTG) es consecuencia de una mayor producción de partículas de VLDL ricas en TG (13,14), probable-

TABLA VI
RELACIÓN DE LOS TRIGLICÉRIDOS CON LAS VARIABLES METABÓLICAS
REGRESIÓN MÚLTIPLE AJUSTANDO PARA EDAD, SEXO
E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

	BETA	BETA (SE)*	VALOR DE LA P
Modelo 1 (R²= 0,13)			
Estado diabético	64,2	23,6	0,0081
Modelo 2 (R²= 0,30)			
Estado diabético	22,7	19,2	0,24
Acidos grasos libres	0,19	0,04	0,0002
Modelo 3 (R²= 0,63)			
Estado diabético	16,3	14,1	0,25
Acidos grasos libres	0,09	0,03	0,014
Apolipoproteína C-III	4,66	0,6	< 0,0001

mente debido a la mayor disponibilidad de AGL, otros han señalado que sería la reducción en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG la responsable de la elevación de los TG séricos (18). En este sentido, tanto la disminución en la actividad de la enzima lipoprotein-lipasa (LPL) como la menor remoción de los remanentes de las VLDL y quilomicrones, pudieran contribuir a la HTG. Así mismo, se ha reportado que la apo C-III puede contribuir a la HTG al inhibir la activación de LPL dependiente de apo C-II (20) y reducir la remoción hepática de los remanentes de lipoproteínas ricas en TG, la cual es mediada por la acción coordinada de apo E y LPL sobre la proteína relacionada con el receptor de LDL (25).

Los resultados del presente estudio muestran que la elevación de los niveles séricos de apo C-III constituye un importante factor de predicción asociado a la HTG observada

en los sujetos con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico (para ambos sexos) y contribuye igualmente a la elevación de los TG en los hombres normoglicémicos, sugiriendo que en ambos casos el componente principal responsable de la HTG sería la reducción del catabolismo de los TG, como consecuencia del aumento en los niveles séricos de apo C-III.

Este hallazgo es importante, pues en individuos insulino-resistentes con hiperlipidemia familiar combinada (HFC), se ha reportado que una elevación de los TG se asocia al aumento de los niveles de apo C-III, e incluso se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de esta apolipoproteína y la concentración de insulina plasmática (35); aunque por otra parte, en HFC también se ha descrito una sobreproducción de partículas de VLDL, a consecuencia de una mayor producción hepática de apo B y TG en las VLDL. Así mismo, un reporte

reciente ha señalado que un alelo para el gen de la apo C-III (alelo S2 en el locus para apo AI, apo C-III y apo IV) pudiera ser uno de los marcadores de predisposición para las alteraciones metabólicas en HFC (36). Por tanto, la elevación en los niveles de apo C-III en HFC y en diabetes (37), puede contribuir significativamente a la HTG descrita en los estados de IR.

Así mismo, este alelo S2 (polimorfismo SstI en la región no transcrita 3') ha sido propuesto como factor de predisposición de HTG y enfermedad coronaria aterosclerótica (38). Aunque el mecanismo de esta asociación no se ha definido, puesto que la localización de este alelo SstI corresponde a una región no-funcional (no transcrita), se ha propuesto que este alelo constituiría un marcador de mutaciones funcionales en el gen a otro nivel. Recientemente se han identificado 5 sitios de polimorfismo en el gen de la apo C-III (próximas a la región del promotor) y se ha demostrado asociación completa y/o consistente de éstos con el sitio de polimorfismo del SstI (39).

De igual modo, se ha descrito en el gen de la apo C-III un elemento de respuesta a la insulina (ERI) que afectaría negativamente la expresión fisiológica de la apo C-III (40); sin embargo, en presencia de polimorfismos genéticos cercanos a la región del promotor, se aboliría la regulación negativa de la insulina sobre la expresión del gen humano de apo C-III (39). Este defecto en el ERI de la apo C-III ha sido considerado como ejemplo de IR a nivel genético.

Un cambio sencillo en el par de la base -455 fue suficiente para abolir la influencia negativa del ERI sobre la expresión de apo C-III e inducir HTG.

Puesto que en este estudio los sujetos con diabetes tipo 2 tuvieron niveles de proinsulina en ayunas más elevados que los controles ($p=0.001$), y en los hombres normoglicémicos la insulina basal tendió a ser más elevada que en las mujeres normoglicémicas (19,1 vs. 13,8 mU/l, respectivamente), pudiera considerarse que en los pacientes con diabetes y en los hombres con normoglicemia, la IR fue más marcada. Por tanto, si en estos sujetos la apo C-III fue el factor de predicción más importante sobre los niveles de TG, esto sugeriría que en sujetos con hiperinsulinemia e IR la reducción del catabolismo de los TG es un factor importante en la HTG.

En general, los resultados de este estudio deben analizarse con cautela por varias razones. El diseño del mismo es el de un estudio transversal, con limitaciones para establecer relación causa-efecto sobre el rol de la apo C-III en la producción de HTG en los sujetos estudiados. Así mismo, se utilizó una muestra consecutiva de los pacientes que acudieron al proceso de pesquisa para intolerancia a la glucosa y no una muestra al azar, por lo cual se limita la generalización de los resultados. Por otra parte, el número total de pacientes evaluados en general y en los subgrupos según sexo o estado diabético pueden afectar el poder estadístico del estudio.

De igual modo, hubiese sido más apropiado la medición de los cocientes cintura-cadera y pliegues subcutáneos, además del IMC, para evaluar el grado y distribución de la obesidad. Finalmente, la elevación de los niveles de apo C-III puede ser consecuencia de una mayor síntesis (asociada a un aumento en la producción de VLDL) o de una disminución en su catabolismo, por lo cual sería apropiada la realización de estudios de recambio en sujetos con IR e HTG para determinar el mecanismo responsable de este aumento en los niveles de apo C-III.

Aunque aún no se han definido completamente algunos de los mecanismos que explican la HTG y el mayor riesgo ateroesclerótico en estados de IR (especialmente en sujetos con diabetes tipo 2), es posible que la apo C-III sea un factor importante que contribuye al desarrollo de lipoproteínas ricas en TG y de partículas de LDL densas y pequeñas, las cuales serían responsables del mayor riesgo aterogénico asociado a estos estados de IR.

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que en los hombres, con o sin diabetes, la apo C-III es mejor factor de predicción de los TG, mientras que las mujeres con diabetes se asemejan a los hombres, pues los niveles de apo C-III y no los AGL están mayormente asociados con los TG.

El aumento de riesgo cardiovascular que se ha descrito en los pacientes con diabetes, particularmente en las mujeres, amerita estudios futuros que definan las altera-

ciones lipídicas y metabólicas responsables del mayor riesgo ateroesclerótico en este grupo poblacional. De este modo, podrán definirse nuevas estrategias de prevención y/o tratamiento para reducir la elevada morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

AGRADECIMIENTO

Expresamos nuestra gratitud al personal del Programa de Prevención de la Diabetes de la Universidad de Miami por su colaboración en la captación de los pacientes para este trabajo de investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. STOUT R.W: The relationship of abnormal circulating insulin levels to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1977; 27:1-13
2. PYORALA K., LAAKSO M., UUSITUPA M.: Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 2:131-141
3. REAVEN G.: Role of Insulin Resistance in human disease: Banting lecture 1988. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607
4. UUSITUPA M., NISKANEN L., SIITONEN O., VOUTILAINEN E., PYORALA K.: Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 36:1175-1184.

5. REAVEN G.M., LERNER R.L., STERN M.P. y Col.: Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1967; 46:1756-1767.
6. BAGDADE J.D., BIERMAN E.L., PORTE D.: Influence of obesity on the relationship between insulin and triglyceride levels in endogenous hypertriglyceridemia. *Diabetes* 1971; 20:664-672.
7. LAAKSO M., SARLUND H., MYKKANEN L.: Insulin Resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1990; 10:223-231.
8. STEWART M., LAKER M., DYER R.G., GAME F., MITCHESON J., WINOCOUR P.H., ALBERTI KGMM.: Lipoprotein compositional abnormalities and Insulin resistance in type II diabetic patients with mild hyperlipidemia. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993; 13:1046-1051
9. ZAVARONI I., DALL'AGLIO E., ALPI O., y col.: Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis* 1985; 55:259-266.
10. AUSTIN M.A., EDWARDS K.L.: Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:167-171.
11. SCHMIDT M.I., WATSON R., DUNCAN B., METCALF P., BRACANTI F.L., SHARRRETT R., DAVIS C.E., HEISS G.: Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism* 1996; 45:699-706.
12. JEPPESEN J., HOLLENBECK C.B., ZHOU M.Y., COULSTON A.M., JONES C., CHEN YDI., REAVEN G.M.: Relationship between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15:320-324.
13. TOBEY T.A., GREENFIELD M., KRAEMER F., REAVEN G.M.: Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man. *Metabolism* 1981; 30:165-171.
14. GARG A., HELDERMAN J., KOFFLER M., AYUSO R., ROSENSTACK J., RASKIN P.: Relationship between lipoprotein levels and in vivo insulin action in normal young white men. *Metabolism* 1988; 37: 982-987.
15. LEWIS G.F., UFFELMAN K.D., SZETO L.W., y col.: Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein

- production in humans. *J Clin Invest* 1995; 95:158-166.
16. CHEN Y-D., REAVEN G.M.: Intestinally derived lipoproteins: metabolism and clinical significance. *Diabetes Metab Rev* 1991; 7:191-208.
 17. BROWN M.S., HERZ J., KOWAL R.C., GOLDSTEIN J.L.: The low density lipoprotein receptor-related protein: double agent or decoy? *Curr Opin Lipidol* 1991; 2:65-72.
 18. GOLDBERG I.J.: Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996; 37:693-707.
 19. WANG C-S., MCCONATHY W.J., KLOER H.U., ALAUPOVIC P.: Modulation of lipoprotein lipase by apolipoprotein: effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest* 1985; 75:384-390.
 20. WINDLER E., HAVEL R.J.: Inhibitory effects of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants by the perfused rat liver. *J Lipid Res* 1985; 26:556-565.
 21. GINSBERG H.N., LE N-A., GOLDBERG I.J., GIBSON J.C., RUBINSTEIN A., y Col.: Apolipoprotein B metabolism in subjects with deficiency of apolipoproteins CIII and AI: evidence that apolipoprotein C-III inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein-lipase in vivo. *J Clin Invest* 1986; 78:1287-1295.
 22. BREN N.D., RASTOGI A., KOTTKE B.: Quantification of human plasma apolipoprotein C-I, C-II, and C-III by Radioimmunoassays. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:657-664.
 23. CARLSON L.A., BALLANTYNE D.: Changing relative proportions of apolipoprotein C-II and C-III of very low density lipoproteins in hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1976; 23:563-568.
 24. KARPE F.: Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins, *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:U65-U70.
 25. CLAVEY V., LESTAVEL-DELATRE S., COPIN C., BARD J.M., FRUCHART J.C.: Modulation of lipoprotein B binding to the LDL receptor by exogenous lipids and apolipoprotein CI, CII, CIII and E. *Atherosclerosis Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 963-971.
 26. FLOREZ H.: Pasos hacia la prevención primaria de la diabetes mellitus tipo 2: algunas consideraciones epidemiológicas [Revisión]. *Invest Clin* 1997; 38:39-52.
 27. EASTMAN R.C., COWIE C.C., HARRIS M.I.: Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk [Editorial] *Diabetes Care* 1997; 20:127-128.
 28. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS: Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes

- mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.
29. ALLAIN C.C., POON L.S., CHAN C.G.G., RICHMOND W., FU P.C.: Enzymatic determination of total cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20:470-475
 30. KESSLER G., LEDERER H.: Fluorometric measurement of triglycerides. In: Skeggs LT Jr, ed. *Automation in Analytical Chemistry*. New York: Mediad, 1965:341-344.
 31. WARNICK G.R., CHEUNG M.C., ALBERS J.J.: Comparison of current methods for high density lipoprotein quantitation. *Clin Chem* 1979; 25:596-604.
 32. FRIEDEWALD W.T., LEVY R.S., FREDRICKSON D.S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
 33. MOUNT J.N., KEARNEY E.M., ROSSENEU M., SLAVIN B.M.: Immunoturbidometric assays for serum apolipoproteins AI and B using Cobas Bio centrifugal analyser. *J Clin Pathol* 1988;41:471-474.
 34. SOSENKO J.M., KATO M., SOTO R., GOLDBERG R.B.: Plasma lipid levels at diagnosis in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 1993; 10:814-819.
 35. CASTRO-CABEZAS M., DE BRUIN T.W., DE VALK H.W., SHOULDER C.C., JANSEN H., ERKELENS D.W.: Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia: a mechanism associating hepatic apolipoprotein B overproduction and insulin resistance. *J Clin Invest* 1993;92:160-168.
 36. SHOULDERS C.C., HARRY P.J., LAGROST L., y col.: Variation at the apo AI-CIII-AIV gene complex is associated with elevated plasma levels of apo CIII. *Atherosclerosis* 1991; 87:239-247.
 37. STALENHOEF A., DAMACKER P., LUTTERMAN J.A., VAN'T LAAR A: Apolipoprotein C in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with hypertriglyceridemia. *Diabetologia* 1982; 22:489-491.
 38. TALMUD P.J., HUMPHRIES S.E.: Apolipoprotein C-III gene variation and dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8:154-158.
 39. LI W.W., DAMMERMAN M.M., SMITH J.D., METZGER S., BRESLOW J.L.: Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes the regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1995; 96: 2601-2605.
 40. CHEN M.L., BRESLOW J.L., LI W., LEFF T.: Transcriptional regulation of the apoC-III gene by insulin in diabetic mice: correlation with changes in plasma triglyceride levels. *J Lipid Res* 1994; 35:1918-1924.

Fusión espleno-gonadal continua: reporte de un caso.

María Eugenia Orellana-T. y Norma Oviedo-Ayala.

Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Palabras clave: Fusión espleno-gonadal, anomalías congénitas, bazo, testículo.

Resumen. La fusión espleno-gonadal es una anomalía congénita rara. Es el resultado de la fusión de los esbozos esplénico y gonadal durante el desarrollo embriológico. Se han descrito aproximadamente 90 casos en la literatura universal. Esta condición ha sido dividida en dos grupos: fusión espleno-gonadal continua, en la que se aprecia una estructura semejante a un cordón conectando el bazo a la estructura gonadal mesonéfrica. En la fusión discontinua no existe dicha conexión. Se reporta el caso de una fusión espleno-gonadal continua en un niño de 2½ años, quien presentó una masa inguinal izquierda y hernia inguinal derecha, que fueron tratadas quirúrgicamente sin complicaciones.

Continuous Splenic-Gonadal Fusion: Case report.

Invest Clín 1999; 40(1): 67-73.

Key words: Splenic-gonadal fusion, congenital anomalies, spleen, testicle.

Abstract. Splenic-gonadal fusion is an extremely rare congenital anomaly that results from fusion between the splenic and gonadal anlage during embryonic development. Approximate 90 cases have been reported in the literature. The condition has been divided into two major groups: continuous splenic-gonadal fusion in which a continuous cord-like structure connects the spleen and the gonadal-mesonephric structure, and discontinuous splenic-gonadal fusion in which no such connection exists. We report a case of continuous splenic-gonadal fusion in a 2 ½ years old boy presenting a left inguinal mass and a right inguinal hernia. They were removed without complications.

Recibido: 29-7-98. Aceptado: 8-1-99.

INTRODUCCIÓN

La fusión espleno-gonadal es una rara anomalía del desarrollo que consiste en la unión anormal del bazo y una de las gónadas o derivados del mesonefros. Ocurre aproximadamente en la sexta semana de vida intrauterina. Esta condición se puede presentar en dos formas: una es **continua**, en la que el bazo principal está conectado por un cordón de tejido esplénico y fibroso a la estructura gonadal mesonefrica (usualmente el testículo). La otra forma es **discontinua** en la cual se pueden observar discretas masas de tejido esplénico unidas al cordón espermático, epidídimo o testículo, sin conexión evidente (1).

Desde el primer caso reportado por Pommer en 1889 se han descrito 90 casos, de los cuales el 40% son de tipo discontinuo, en 11 casos se han asociado a anomalías esqueléticas, criptorquidia y micrognatia; sólo cuatro casos se han descrito en mujeres (2).

El objetivo de la presente publicación es reportar el primer caso de fusión espleno-gonadal en la literatura nacional.

REPORTE DEL CASO

Preescolar masculino de 2 años y 9 meses de edad, que presentó desde el nacimiento un tumor no doloroso en la región inguino-escrotal izquierda. El paciente es producto de I Gesta, embarazo controlado, cesárea por desproporción feto-pélvica. Se apreció lengua con hendi-

dura longitudinal, sin otras malformaciones visibles. Retardo psicomotor en tratamiento con terapia motora y del lenguaje. El examen físico reveló un preescolar en buenas condiciones generales. Edéntulo parcial superior e inferior, con hendidura lingual longitudinal desde el nacimiento. Se apreció aumento de volumen en la región inguino-escrotal izquierda. El testículo izquierdo se observó aumentado de tamaño con el cordón espermático engrosado y hernia inguinal derecha.

Se intervino quirúrgicamente con el diagnóstico de "masa testicular izquierda y hernia inguinal bilateral". Los hallazgos fueron: "masa escrotal izquierda con prolongación hacia cavidad abdominal, de parénquima parecido al bazo, duro, rojo, liso y vascularizado y en íntima relación con el cordón espermático. Ausencia de testículo izquierdo con saco inguinal sin contenido. Presencia de saco herniario derecho, sin contenido. Testículo derecho de morfología y tamaño normal, igual que el tejido peritesticular y epidídimo".

La técnica quirúrgica descrita en la historia indica que se procedió a la extirpación de masa testicular y ligadura alta de su prolongación. Ligadura y sección del saco herniario. Cura de hernia inguinal derecha.

La masa testicular izquierda, espécimen fusiforme, cuya longitud total es de 13 cm, ovoide en el centro, de 3 x 2 x 1,5 cm, terminaba en el extremo proximal en un cordón de 6 cm de longitud y el extremo distal se dividía en dos prolongaciones

(Fig. 1). Al corte, en la porción central se distinguieron dos zonas, una de color rojo intenso, aspecto hemorrágico, que se continuaba con el cordón, manteniendo las mismas características del tejido descrito; la porción menor, impresionaba como tejido testicular. Las prolongaciones descritas corresponden a tejido fibrotico vascularizado (Fig. 2).

Microscópicamente, la mayor parte de la pieza estaba compuesta por tejido esplénico congestivo, recubierto de una cápsula gruesa que emitía tabiques hacia la profundidad del tejido, inclusive el cordón que se continuaba hacia la cavidad abdominal (Fig. 3). En la porción inferior se reconocieron túbulos seminíferos atroficos y tejido fibroso



Fig. 1. Masa testicular izquierda. El extremo situado hacia la derecha de la figura corresponde a la porción superior del espécimen, en continuidad con el bazo. El extremo inferior a tejido fibroso vascularizado (izquierda).

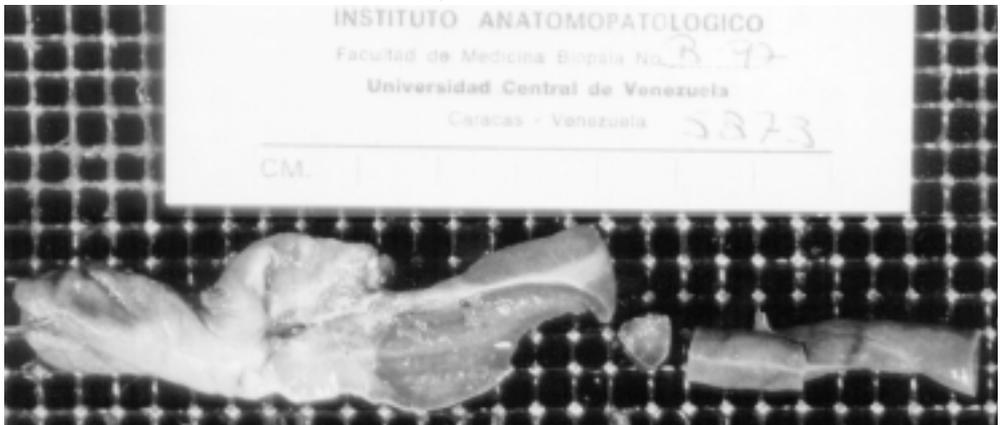


Fig. 2. Al corte, se identifica tejido esplénico (derecha) que se continúa con el cordón y tejido testicular (izquierda).

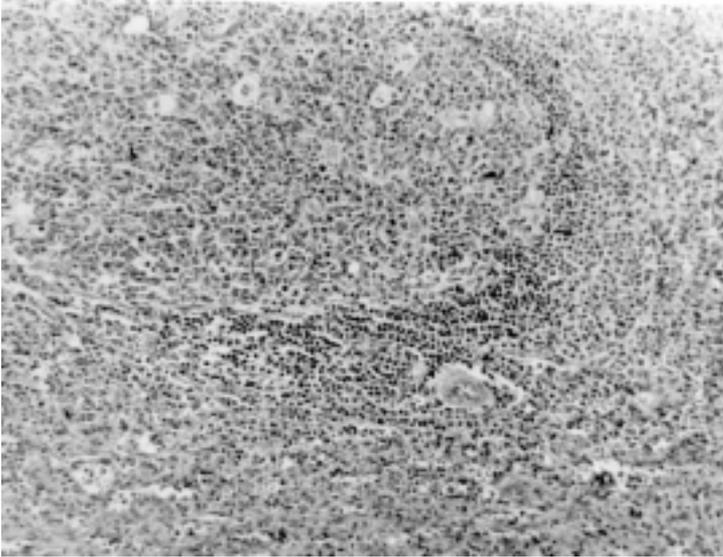


Fig. 3. Sección histológica correspondiente al parénquima esplénico congestivo y algunos folículos linfoides irregulares (Hematoxilina-Eosina, 100X).

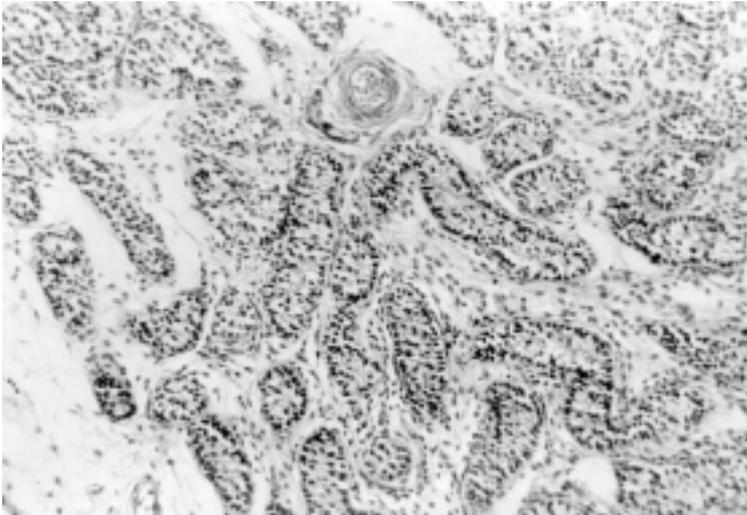


Fig. 4. Sección histológica correspondiente al tejido testicular, donde se muestran túbulos seminíferos atróficos y tejido fibroso (Hematoxilina-Eosina, 100X).

(Fig. 4). En uno de los cortes se evidenció el tejido esplénico normal adyacente al testículo (Fig. 5). Se hizo el diagnóstico de tejido mesonéfrico

testicular en continuidad con cordón esplénico, compatible con fusión esplenogonadal de tipo continua.

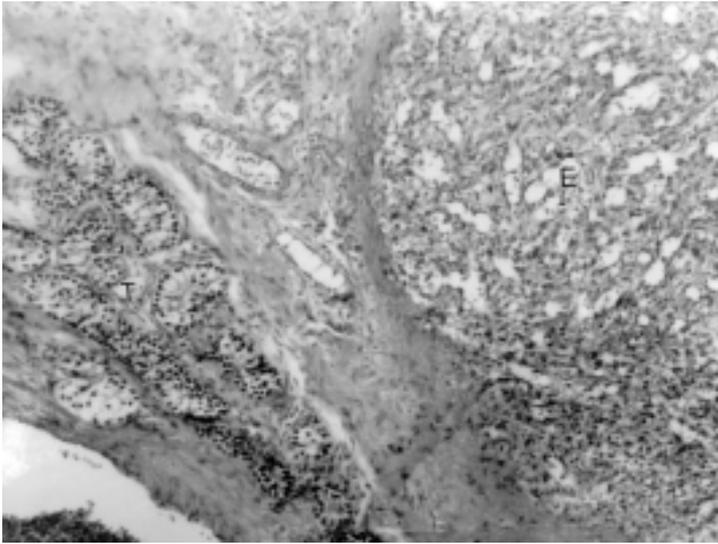


Fig. 5. Sección histológica correspondiente a la fusión espleno-gonadal con el tejido testicular atrófico (T), tejido fibrovascular (centro) y el parénquima esplénico congestivo (E) (Hematoxilina-Eosina, 40X).

DISCUSIÓN

El esbozo esplénico se origina aproximadamente en la cuarta a quinta semana de gestación, cuando el embrión tiene de 8 - 10 mm de longitud. Se sitúa en la porción lateral del mesogastrio dorsal. Cuando el estómago rota durante la quinta semana de desarrollo, el mesogastrio dorsal se mueve hacia la izquierda, acercando el esbozo esplénico a la gónada izquierda. El tejido esplénico usualmente se fusiona en un órgano único y se coloca topográficamente cercano al esbozo gonadal hasta que este inicie su descenso, aproximadamente en la semana ocho.

La fusión espleno-gonadal se describe de tipo continuo, cuando la estructura en forma de cordón co-

necta el bazo y las estructuras mesonéfricas o gónada. El tipo discontinuo, cuando no existe tal conexión. Para realizar la distinción entre ambos tipos es imprescindible realizar una disección completa de la pieza y así demostrar la continuidad o discontinuidad.

La fusión de ambos esbozos, según algunos autores, no corresponde a una verdadera fusión aun cuando el término ha sido aceptado mundialmente (3, 4, 5, 6, 7). Puede ocurrir por varios mecanismos: por adhesión simple entre el bazo y el borde ventral de las estructuras mesonéfricas-gonadales en desarrollo; por migración de células esplénicas a lo largo del mesenterio dorsal o por restos de tejido esplénico, como se observa en casos de bazos accesorios.

Se ha descrito la asociación de la fusión espleno-gonadal con malformaciones congénitas, y son más frecuentes en el tipo continuo (48%). Las más comunes incluyen, especialmente, acortamiento de los miembros inferiores en aproximadamente 20% de los casos, por lo que se debe explorar cuidadosamente la región escrotal en busca de fusión espleno-gonadal (8). No existen reportes, hasta donde conocemos, que asocien las alteraciones descritas con hendidura lingual como el caso presentado; sin embargo, Gouw y col. describen el reporte de un paciente con retardo psicomotor asociado a fusión espleno-gonadal (8). Algunos autores como Pauli y Greenlaw (9) han sugerido una asociación entre las malformaciones congénitas con el uso de derivados de la fenotiazina en el embarazo. En el caso presentado no hubo antecedentes de ingesta de medicamentos durante el período de gestación.

Los cambios testiculares descritos incluyen atrofia testicular y fibrosis, como se observó en el paciente estudiado, así mismo aplasia e hipoplasia de los túbulos seminíferos adyacentes al tejido esplénico (10)

El diagnóstico diferencial de la fusión espleno-gonadal incluye esplenosis traumática, endometriosis, tumores metastásicos y hemangiomas (11).

La frecuencia real de esta malformación se desconoce, no todos los casos llegan a manifestarse clínicamente. Es necesario incluirla en el

diagnóstico diferencial de las lesiones benignas del testículo y ovario, respectivamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ROSAI J.: Spleen en: Ackerman's Surgical Pathology. Volume 2. 8th Edition . St Louis: Mosby Year Book. 1996. p 1776.
2. ALUJEVIC A, ANDELINOVIC S, FOREMPOHER G, NIGOJEVIC S, BIOCIC M, KAPURAL L, PRIMORAC D.: Splenic gonadal of the continuous type in an adult female. *Pathol Int* 1995, 45: 871- 874.
3. PUTSCHAR W., MANION W.: Splenic - gonadal fusion. *Am J Pathol* 1956, 32:15-33.
4. ALMENOFF I.: Splenic - gonadal fusion. *NY State J Med* 1966, 66:1679-1681.
5. WATSON R.: Splenic - gonadal fusion. *Surgery* 1968, 63:853-858.
6. CARRAGHER A., BOSTON V.: Splenogonadal fusion: case report. *Br J Hosp Med* 1987, 37:164-167.
7. PETRIK P.K.: Spleen In The Scrotum (letter) .*Am J Surg Pathol* 1988, 12:414-415.
8. GOUW A., ELEMA J., BINKBOELKENS M., DE JONGH H., TEN KATE L.P: The spectrum of splenogonadal fusion. Case report and review of 84 reported cases. *Eur J Pediatr* 1985, 144: 316-323.
9. PAULI M., GREENLAW A.: Limb deficiency and splenogonadal

- fusion. Am J Med Genet 1982, 13:81-90.
10. STERNBERG S.: Spleen en: Diagnostic Surgical Pathology Volume 2. 2nd Edition. New York. 1996. p 1860.
 11. MENESES M., OSTROWSKI M.: Female splenic-gonadal fusion of the discontinuous type. Hum Pathol 1989, 20:486-488.