

## Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

P. GÓMEZ ENTERRÍA Y C. MARTÍNEZ FAEDO

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario  
Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.*

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Familial hypercholesterolemia is the most frequent monogenetic disease. The mode of transmission is autosomal dominant. This disease is characterized by severe elevations of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), with the possibility of deposits in different tissues. Unless treated appropriately, this disorder carries a high risk of vascular complications and shortened life expectancy. Therefore, strategies for its early detection in the population should be designed to allow early treatment in affected individuals at young ages. Due to the peculiarities of this disease, vascular risk is estimated by methods that differ from those used in the general population. Drug treatment (mainly statins) is almost mandatory in all affected individuals due to their extremely high LDL-c levels. This type of treatment has been shown to be safe and effective in preventing the vascular complications for which this population is at risk.

*Key words:* Familial hypercholesterolemia. Cholesterol. Genetics. LDL receptor. Statins. Cardiovascular risk.

La hipercolesterolemia familiar es la enfermedad hereditaria monogénica más frecuente. Se transmite de forma autosómica dominante y se caracteriza por cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) muy elevadas, con posibilidad de presentar depósitos en distintos tejidos. Su presencia entraña un elevado riesgo vascular y un acortamiento de las expectativas de vida si no se trata adecuadamente. Es necesario, por tanto, diseñar estrategias de detección precoz en la población que nos permitan iniciar el tratamiento en edades tempranas de la vida.

El riesgo vascular se estima por métodos distintos de los aceptados para la población general debido a las peculiaridades que presentan. El tratamiento con fármacos (fundamentalmente estatinas) es prácticamente obligado para la totalidad de personas afectadas, a causa de los valores de cLDL tan elevados que suelen presentar. El tratamiento farmacológico se ha mostrado seguro y eficaz para prevenir las complicaciones vasculares que amenazan a este colectivo.

*Palabras clave:* Hipercolesterolemia familiar. Colesterol. Genética. Receptor LDL. Estatinas. Riesgo cardiovascular.

### INTRODUCCIÓN

Descrita ya desde principios del siglo pasado, la hipercolesterolemia familiar (HCF) es una enfermedad hereditaria, de patrón autosómico dominante, con penetrancia completa en ambos sexos (el 50% de la descendencia tendrá la enfermedad), que se caracteriza por un aumento llamativo de los valores plasmáticos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Se acompaña de depósitos tisulares de lípidos, especialmente en las arterias, con una alta incidencia de enfermedad coronaria precoz y una disminución significativa de la esperanza de vida respecto a los individuos sin esta alteración<sup>1,2</sup>. Los depósitos de lípidos no son sólo arteriales, sino que pueden aparecer en los tendones (xantomas), la córnea (arco corneal) o los párpados (xantelasmas). Sólo los xantomas son específicos de la HCF, si bien su sensibilidad es escasa, ya que es raro encontrarlos en pacientes menores de 30 años, salvo que se trate de formas homocigóticas. Ni los xantelasmas ni el arco corneal son específicos de esta enfermedad, puesto que un porcentaje elevado de la población puede presentar xantelasmas sin alteración en el perfil lipídico y el arco corneal pierde especificidad cuando se detecta en individuos mayores de 45 años.

En términos generales, se suele decir que afecta a 1/500 habitantes, pero hay poblaciones en las que, debido al efector fundador<sup>3</sup>, esta prevalencia es mayor, como es el caso de los cristianos libaneses, los francocanadienses o los afrikaaners en Sudáfrica, en los que puede llegar a ser de

Correspondencia: Dra. P. Gómez Enterría.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias.  
Julián Clavería, s/n. 33006 Oviedo. Asturias. España.  
Correo electrónico: geplr@telefonica.net

1/100 habitantes. En nuestro país se estima que puede haber entre 80.000 y 100.000 personas afectadas.

### BASES GENÉTICAS

La causa más habitual de HCF es una mutación en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (R-LDL), localizado en el brazo corto del cromosoma 19 e identificado hacia 1980 por Goldstein y Brown<sup>4</sup>. Hasta el momento se han identificado en el mundo más de 900 mutaciones diferentes y en nuestro país se han descrito ya más de 250, heterogeneidad que puede ser reflejo de las diversas colonizaciones que ha sufrido la Península Ibérica a lo largo de la historia.

Sin embargo, esta mutación del gen del R-LDL no es la única causa de HCF, ya que un porcentaje significativo de pacientes diagnosticados mediante criterios clínicos rigurosos no presenta ninguna alteración detectable en dicho gen<sup>5</sup>. Este porcentaje de resultados negativos varía entre el 10 y el 68%, en función de la selección de los pacientes y de la técnica de detección de mutaciones utilizada.

Hasta el momento se han descrito otras 4 entidades que cursan con un fenotipo similar, totalmente indistinguible de la que podemos llamar «forma clásica» de HCF<sup>6</sup> (tabla 1). De todas maneras, estas 4 entidades no parecen ser la causa más que en un pequeño sector de pacientes con criterio clínico de HCF sin mutación reconocible<sup>7</sup> y se requiere de más estudios que permitan identificar nuevos genes candidatos causantes de esta enfermedad.

La apolipoproteína B (apoB) familiar defectuosa es la segunda causa más frecuente de HCF monogénica. La alteración afecta al ligando del receptor, la apoB-100, cuyo gen está localizado en el cromosoma 2<sup>8</sup>. Como en el caso de la forma clásica, su frecuencia varía según las poblaciones (1/500-1.000 habitantes), y es más frecuente en Europa Central y más rara en los países mediterráneos. Sólo 2 de las 3 mutaciones descritas hasta ahora (la 3500 Q y la 3500 W) están asociadas a enfermedad cardiovascular (ECV) o hipercolesterolemia, relación que no se ha mostrado consistente con la mutación 3531 C.

La hipercolesterolemia autosómica dominante o HCF 3 está relacionada con un defecto en una proteína transportadora, la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK 9), que codifica la *neural apoptosis-regulated convertase 1* (NARC-1)<sup>9</sup>. Desde 1999 se han descrito casos en una familia francesa, en 3 familias españolas, en Utah y, últimamente, también en México. No se conoce bien el mecanismo íntimo que condiciona las cifras elevadas de cLDL, pero se baraja una posible hiperproducción de apoB.

En el caso de la HCF autosómica recesiva (ARH), la alteración afecta a la internalización del receptor, cuya actividad está conservada. El gen está localizado en el cromosoma 1 y hasta la actualidad se han descrito hasta 10 mutaciones diferentes, principalmente en familias libanesas y en Cerdeña, si bien el número total de casos es muy pequeño. Los afectados suelen ser homocigotos para el mismo alelo, aunque algunos heterocigotos también presentan valores de colesterol elevados<sup>10</sup>. Es recesiva; por tanto, los padres presentan habitualmente niveles normales de lípidos.

Otra entidad que cursa con fenotipo de HCF es el déficit de la enzima colesterol 7- $\alpha$ -hidroxilasa<sup>11</sup>, que es clave para la conversión de colesterol en ácidos biliares. Su transmisión es autosómica recesiva y los afectados son también homocigotos para la misma mutación. Hay muy pocos casos descritos.

Por último, se podría incluir la sitosterolemia que, aunque en la mayoría de los casos cursa con valores normales e incluso bajos de cLDL, se caracteriza por la presencia de grandes xantomas tendinosos y ECV precoz. Hay un defec-

**TABLA 1. Hipercolesterolemia familiar. Alteraciones genéticas**

	Cromosoma	Gen
Hipercolesterolemia familiar	19	Receptor cLDL
ApoB familiar defectuosa	2	ApoB
Hipercolesterolemia autosómica dominante	1	PCSK 9
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	1	Internalización receptor
Déficit de 7- $\alpha$ -hidroxilasa	8	CYP7A1

ApoB: apolipoproteína B; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCSK 9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

to en el flujo de esteroides de las células, lo que produce una elevación significativa de las cifras plasmáticas de esteroides vegetales (campesterol y sitosterol) por mutación de los transportadores *adenosin binding cassette* (ABC) G5 y G8, cuyo gen está localizado en el cromosoma 2. Se transmite de manera autosómica recesiva y hasta el momento se han descrito 25 mutaciones diferentes.

### DIAGNÓSTICO

La HCF es la enfermedad monogénica hereditaria más frecuente, y se estima que puede haber más de 10 millones de casos en el mundo. Sin embargo, de éstos, sólo un pequeño porcentaje están diagnosticados, y de ellos, menos de la cuarta parte recibe tratamiento hipolipemiente correcto. Si la enfermedad sigue su curso natural, los individuos afectados tienen un riesgo de tener un episodio de ECV mucho más elevado que el resto de la población, ya que, si no se instauro tratamiento, aproximadamente el 80% de los varones y el 50% de las mujeres con HCF sufrirán un evento coronario antes de los 65 años y su expectativa de vida se acorta en 10-30 años. En cambio, hay suficiente evidencia científica que demuestra que la disminución de las cifras de cLDL, mantenida a lo largo de los años, reduce significativamente ese riesgo, y mejoran la cantidad y la calidad de vida de estos pacientes.

Teniendo en cuenta que ya en niños y adolescentes con HCF se puede detectar signos precoces de aterosclerosis (disfunción endotelial, engrosamiento de la íntima arterial) y que se puede retrasar e incluso revertir la progresión de estas lesiones con el tratamiento hipolipemiente, la detección de la enfermedad debe realizarse lo más precozmente posible, estableciendo estrategias diagnósticas que permitan identificar el mayor número posible de individuos afectados de una misma familia.

### Métodos diagnósticos. Casos índice

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la valoración de las cifras de cLDL basales (sin tratamiento)<sup>12-14</sup>, la presencia de depósitos titulares extravasculares (xantomas tendinosos, arco corneal antes de los 45 años) y la agregación familiar. En la actualidad, en nuestro país se están utilizando fundamentalmente los criterios diagnósticos del programa internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominado Med-Ped (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death), modificado en Holanda (tabla 2). Estos criterios son de gran utilidad cuando la puntuación supera los 6 puntos, pero tienen limitaciones importantes cuando se trata de valorar a pacientes jóvenes en los que, en muchas ocasiones, las cifras de cLDL no están llamativamente elevadas y no suelen presentar xantomas<sup>15</sup>, por lo que la puntuación no supera en muchos casos los 4-5 puntos.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2774570>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2774570>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)