



Hipercolesterolemias genéticas

A. Cenarro, I. de Castro-Orós y F. Civeira Murillo

Unidad de Lípidos y Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Investigación Sanitaria de Aragón. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.

Palabras Clave:

- Hipercolesterolemia familiar
- Hiperlipidemia familiar combinada
- PCSK9
- Sitosterolemia
- Genética
- Colesterol LDL

Keywords:

- Familial hypercholesterolemia
- Familial combined hyperlipidemia
- PCSK9
- Sitosterolemia
- Genetics
- Cholesterol LDL

Resumen

Las hipercolesterolemias genéticas son un grupo muy heterogéneo de trastornos con transmisión, penetrancia y expresividad variables pero que se acompañan de elevado riesgo cardiovascular. Consideramos hipercolesterolemia genética cuando la concentración sanguínea de colesterol total o colesterol LDL son superiores al percentil 90 de la población en ausencia de una causa secundaria. Aproximadamente el 50% de los supervivientes de un infarto prematuro tienen alguna forma de hipercolesterolemia genética.

Su diagnóstico precoz es importante porque tienen una estrategia terapéutica propia; facilita la búsqueda de nuevos casos entre familiares, la adhesión al tratamiento y resulta coste-efectivo.

Repasamos las diferentes formas de hipercolesterolemias con especial hincapié en la hipercolesterolemia familiar monogénica por mutaciones en el gen que codifica el receptor LDL.

Abstract

Genetic hypercholesterolemia

Genetic hypercholesterolemias comprise a heterogeneous group of genetically transmitted disorders with variable penetrance and expressivity and associated with increased risk of cardiovascular disease. Genetic hypercholesterolemia is defined by blood levels of total cholesterol and LDL cholesterol (low density lipoprotein cholesterol) higher than the 90th percentile of the total population in the absence of secondary cause. Approximately 50% survivors of premature myocardial infarction have some genetic forms of hypercholesterolemia. Early identification of persons with genetic hypercholesterolemias and their relatives, and early start of the therapeutic strategy itself are essential and improve therapeutic adherence and its cost-effectiveness. Different forms of hypercholesterolemia, particularly monogenic familial hypercholesterolemia due to mutations in the LDL-receptor gene are reviewed in this paper.

Introducción

Las hipercolesterolemias genéticas son un grupo muy heterogéneo de trastornos del metabolismo lipídico caracterizados por una elevación en la concentración sanguínea de colesterol total de causa hereditaria. El diagnóstico de este tipo de hiperlipidemias requiere la exclusión de las principales causas secundarias de hiperlipidemias y en muchas ocasiones demostrar un componente familiar.

El diagnóstico de una hipercolesterolemia genética no implica que todo el fenotipo sea de origen genético, ya que muchas hipercolesterolemias genéticas tienen un componente genético poligénico, complejo, que interactúa con múltiples factores ambientales que pueden modular la concentración final del colesterol de los pacientes. Por este motivo, la expresividad y penetrancia de las hipercolesterolemias genéticas es muy variable entre sujetos, incluso entre aquellos miembros de una unidad familiar que comparten un determinado defec-

to genético concreto. La mejor denominación sería “*hipercolesterolemias primarias con importante componente genético*”¹ e incluyen a aquellos trastornos del metabolismo lipídico no asociados a otras enfermedades metabólicas o al consumo de determinados fármacos o tóxicos.

A efectos prácticos, consideramos hipercolesterolemia de origen genético cuando la concentración sanguínea de colesterol total o colesterol LDL es superior al percentil 90 de la población, ajustado por edad y sexo en ausencia de una causa secundaria.

Las hipercolesterolemias genéticas tienen una enorme importancia clínica por el elevado riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) que presentan los pacientes. En un estudio con familias de supervivientes de un infarto de miocardio (IAM) prematuro del área de Boston, Genest et al. encontraron que más del 50% de los pacientes tenía una dislipidemia genética, y en la mayor parte de los casos una hiperlipidemia familiar combinada con o sin colesterol HDL bajo², seguido de hipercolesterolemias familiares. Este mayor riesgo cardiovascular se debe a concentraciones habitualmente más altas y más prolongadas, en ocasiones desde el nacimiento, de lipoproteínas muy aterogénicas como ocurre en la hiperlipidemia familiar combinada o la disbetalipoproteinemia.

Clasificación

De acuerdo con su forma de transmisión familiar, las hiperlipidemias genéticas se clasifican en monogénicas dominantes, monogénicas recesivas, poligénicas y complejas (tabla 1). Las más frecuentes son las hipercolesterolemias poligénicas caracterizadas por cifras de colesterol LDL moderadamente elevado, habitualmente entre 190-220 mg/dl, concentraciones normales de triglicéridos, y un patrón familiar variable, aunque suele encontrarse algún otro familiar afectado. Cuan-

TABLA 1
Clasificación de las hipercolesterolemias genéticas de acuerdo a su transmisión familiar

Monogénicas
Autosómicas dominantes (1/500)
Hipercolesterolemia familiar (LDLR)
Apo B-100 defectuosa familiar (Apo B)
FH 3 (PCSK9)
Hiperlipoproteinemia (a) (LPA)
Desconocidas
Recesivas
Hipercolesterolemia autosómica recesiva (LDLRAP) (< 1/1.000.000)
Sitosterolemia (ABCG5/ABCG8) (< 1/1.000.000)
Disbetalipoproteinemia familiar (Apo E) (1/5.000)
Deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LIPA) (1/40.000)
Deficiencia de colesterol-7-alfa-hidroxilasa (CYP7A1) (muy rara)
Poligénicas (1/25)
Genes que contribuyen: Apo E, Apo B, LDLR, PCSK9, LPA
Complejas (1/50)
Hiperlipidemia familiar combinada

Entre paréntesis se detalla la frecuencia en la población y el gen responsable de la hiperlipidemia.

TABLA 2

Clasificación de las hipercolesterolemias genéticas de acuerdo a su mecanismo de producción

Aumento de la absorción intestinal
Sitosterolemia
Aumento de la producción hepática
Hiperlipidemia familiar combinada
Hiperlipoproteinemia(a)
Deficiencia de lipasa ácida lisosomal/ enfermedad por depósitos de ésteres de colesterol
Defectos en la captación hepática de partículas remanentes
Disbetalipoproteinemia
Defectos en la captación hepática de partículas LDL
Defectos ligando
Apo B-100 defectuosa familiar
Defectos en receptor LDL
Hipercolesterolemia familiar
FH3
Hipercolesterolemia autosómica recesiva
Defectos eliminación de colesterol bilis
Deficiencia de colesterol-7-alfa-hidroxilasa

do existen varios familiares afectados el diagnóstico diferencial entre la hipercolesterolemia familiar (HF) y la hipercolesterolemia poligénica es difícil³ y posiblemente gran parte de las hipercolesterolemias con patrón autosómico dominante en las que no encontramos causa genética son en realidad formas poligénicas⁴.

Las hipercolesterolemias genéticas también se clasifican de acuerdo con su mecanismo patogénico que se resume en la tabla 2, y como podemos observar existen causas de hipercolesterolemia por todos los mecanismos que controlan la concentración de colesterol en seres humanos. Ambas clasificaciones son complementarias y nos ayudan a un mejor diagnóstico y comprensión de este grupo de hiperlipidemias.

El diagnóstico preciso y precoz de este grupo de hipercolesterolemias genéticas es importante, porque en muchos casos tienen una estrategia terapéutica propia; facilita la búsqueda de nuevos casos entre familiares; el conocimiento del diagnóstico del origen genético de su enfermedad favorece una mayor adhesión al tratamiento; y resulta coste-efectivo tratar precozmente determinadas hiperlipidemias genéticas⁵.

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia monogénica más frecuente, con una frecuencia de 1 en 500 sujetos en la mayoría de las poblaciones, y la mejor conocida es la HF.

La HF es una enfermedad autosómica codominante caracterizada por presentar elevadas concentraciones de colesterol LDL, prácticamente siempre superiores al percentil 95 de la población según edad y sexo, y que es causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor de LDL (LDLR). Los *criterios clínicos* para identificar pacientes con HF incluyen: colesterol LDL elevado, historia familiar de hipercolesterolemia, especialmente en niños, depósitos de colesterol en

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3808686>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3808686>

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