

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. CURRENT DIAGNOSTIC CRITERIA AND TREATMENT

Familial hypercholesterolemia (FH) is a autosomal dominant disorder of lipoprotein metabolism characterized by very high plasma concentrations of low density lipoprotein cholesterol, tendon xanthomas and increased risk of premature coronary heart disease. Although FH can be suspected by using clinical and biochemical criteria, genetic analysis allows definitive diagnosis and helps to identify the type of mutation in the phenotypical expression of the disease. A DNA chip or biochip that allows rapid and accessible genetic diagnosis has been developed in Spain.

Because of the high cardiovascular risk in these patients, early diagnosis is essential to start preventives measures with various lipid-lowering therapies.

Key words: Familial hypercholesterolemia. Diagnostic criteria. Lipid-lowering therapy.

Hipercolesterolemia familiar. Criterios diagnósticos y tratamientos actuales

E. AGUILLO

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico
Universitario de Zaragoza. Zaragoza. España.*

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno hereditario autosómico dominante del metabolismo de las lipoproteínas, que se caracteriza por unas concentraciones plasmáticas muy altas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, xantomas tendinosos y aumento del riesgo de enfermedad coronaria prematura.

Aunque la hipercolesterolemia familiar se puede sospechar mediante criterios clínicos y bioquímicos, el análisis genético aporta un diagnóstico de certeza y ayuda a conocer la influencia del tipo de mutación en la expresión fenotípica de la enfermedad. En la actualidad, se ha desarrollado en España un ADN-chip, o biochip, que permite un diagnóstico genético rápido y de fácil accesibilidad.

El grave riesgo cardiovascular de estos pacientes hace preciso un diagnóstico temprano que ponga en marcha las medidas preventivas con los diferentes tratamientos hipolipemiantes.

Palabras clave: Hipercolesterolemia familiar. Criterios diagnósticos. Tratamiento hipolipemiante.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno hereditario autosómico dominante del metabolismo de las lipoproteínas que se caracteriza por unas concentraciones plasmáticas muy altas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), xantomas tendinosos y un aumento del riesgo de enfermedad coronaria prematura¹.

Se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia completa. Es decir, el 50% de la descendencia de un paciente afectado presentará la enfermedad, y afecta por igual a varones y a mujeres.

La HF es uno de los trastornos monogénicos más frecuentes en la población general. Se ha calculado que hay alrededor de 10 millones de personas con HF en todo el mundo, un 80% no está diagnosticados y un 84% no toma ningún fármaco hipolipemiante^{2,3}. Por tanto, se trata de un problema de salud internacional.

Se reconocen 2 variantes de la enfermedad: una heterocigota con una incidencia de 1 por 400-500 habitantes en los países occidentales y otra homocigota, más rara, con una incidencia de 1 caso por millón de habitantes.

Correspondencia: Dra. E. Aguillo.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico de Zaragoza.
Avda. Gómez Laguna, s/n. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: endh@hcu-iblesa.es

Manuscrito recibido el 26-1-2005; aceptado para su publicación el 31-1-2005.

En España, tres sociedades médicas, la Sociedad Española de Arteriosclerosis, la Sociedad Española de Cardiología y la Fundación Española de Hipercolesterolemia Familiar, han elaborado unas directrices para el diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota⁴. Las causas genéticas de la hipercolesterolemia familiar⁵ son:

- Defectos del gen del receptor LDL (r-LDL). Este gen se clonó y se localizó en el brazo corto del cromosoma 19 en la región 19p13.1-13.3 y tiene un tamaño de 45.000 pb, 18 exones y 17 intrones que codifican los 6 dominios funcionales del r-LDL⁶. Hasta la fecha, se han descrito más de 800 mutaciones diferentes en el gen del r-LDL que causan HF (<http://www.ucl.ac.uk/fh>; <http://www.umd.necker.fr>).

En España se ha analizado el gen del r-LDL en pacientes diagnosticados clínicamente de HF y se han identificado más de 160 mutaciones distintas, muchas de las cuales no habían sido descritas en otros países⁷⁻¹⁰.

- Apo B-100 defectuosa familiar (BDF): presencia de varias mutaciones localizadas en el gen de la Apo B. Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 2, y las mutaciones producen una Apo B con baja afinidad por el r-LDL. En la actualidad, se han descrito 3 mutaciones¹¹. En España es poco frecuente, se encuentra en alrededor del 1% de la población de sujetos con HF dominante, pero es más frecuente en la población gallega (probablemente por su origen celta)¹².

- Existe también una HF dominante poco frecuente relacionada con el cromosoma 1p32¹³. Se asocia a una proteína de la subfamilia de las subtilasas denominada NARC1.

DIAGNÓSTICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Estos pacientes presentan desde el nacimiento concentraciones de cLDL muy elevadas, que pueden alcanzar valores de 900 mg/dl. Los xantomas y el arco corneal pueden presentarse en la primera década de la vida. Los valores de colesterol se relacionan inversamente con la gravedad del defecto del r-LDL, que depende a su vez de la mutación o el defecto genético. La aterosclerosis puede aparecer en la primera década de la vida. Es característico el compromiso de la raíz aórtica que produce estenosis acompañada de síntomas, como disnea, angina o síncope con el ejercicio. La muerte súbita y el infarto agudo de miocardio antes de los 30 años eran la regla antes de la aparición de nuevas medidas terapéuticas.

El principal determinante de la edad de comienzo de la enfermedad coronaria es el estado funcional del r-LDL.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota

Aumento de la concentración plasmática de cLDL

Es la manifestación más temprana de la HF. Está presente desde el nacimiento. Las concentraciones de cLDL oscilan entre 190 y 400 mg/dl. La concentración media de cLDL de los heterocigotos en población española es de 310 mg/dl, similar a la media de otros países de nuestro entorno¹⁴. La concentración de triglicéridos se encuentra generalmente dentro de los límites normales.

Existe una gran variabilidad entre sujetos, y puede haber solapamiento con personas afectadas de otros tipos de hipercolesterolemia, como HF combinada e hipercolesterolemia poligénica, e incluso se pueden presentar variaciones dentro de la misma familia. Se han relacionado diversos factores con esta variabilidad: *a)* la causa de la HF; los sujetos con HF dependiente de mutaciones en el gen del r-LDL tienen concentraciones de cLDL ligeramente superiores a las de aquéllos con BDF y también más enfermedad cardiovascular; *b)* el tipo de mutación dentro de un determinado *locus* y el grado de actividad residual de la proteína; las mutaciones de tipo alelo nulo en las que no se produce ninguna proteína identificable se acompañan de fenotipos lipídicos más complejos que los causados por alelos defectuosos¹⁵; *c)* otros genes del metabolismo lipídico también contribuyen a la variabilidad como el gen de la Apo E, la lipoproteína lipasa (LPL) y la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CEPT); *d)* el sexo, la edad, el índice de masa corporal influyen en las concentraciones de cLDL y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) de estos sujetos, y *e)* la dieta, sobre todo el contenido en grasa saturada.

Depósitos lipídicos

Los xantomas tendinosos son patognomónicos de la HF. Los xantomas son depósitos de ésteres de colesterol que se acumulan en los tejidos blandos y tendones y producen deformidades, engrosamientos y tumores superficiales. Son característicos en tendones extensores de la mano, el codo, aquileos y rotulianos. En fases iniciales, estos xantomas pueden no ser visibles, por lo que es importante palpar los tendones y determinar si existen deformidades o bien realizar un estudio ecográfico¹⁶.

Los principales determinantes de los xantomas son la edad y el cLDL. Los pacientes con xantomas suelen tener valores de cLDL más elevados. Parecen existir diferencias familiares en la aparición de xantomas, por lo que se cree que puede existir un gen de susceptibilidad para la xantomatosis diferente del gen del r-LDL.

Los xantelasma son depósitos en los párpados, planos y anaranjados. No son patognomónicos de la HF, ya que pueden presentarse en otras hiperlipemias. El arco corneal tiene valor como signo de HF si se pre-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9102271>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9102271>

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