

Hipercolesterolemia familiar homocigota, evolución en 5 años

¹Aparicio García F, ²Barranco Moreno MP, ²Pellitero Santos A, ²Rodríguez Corbatón R

¹Centro de Atención Primaria Rambla Ferrán

²Centro de Atención Primaria Cap.pont
Lérida

Niña rumana de 9 años de edad que, una semana después de llegar a nuestro país, acudió a consulta de Pediatría de atención primaria por la aparición en el último año de pápulas redondeadas en los codos, las rodillas y el quinto dedo de las manos y los pies. No aportaba calendario vacunal ni documentación sanitaria.

No conocía a su padre y vivía con su madre, que decía haber sido diagnosticada en su país de hipercolesterolemia.

La antropometría de la paciente era normal para su edad, IMC 13,6, TA 110/70 mmHg. En la exploración presentaba palidez extrema, cicatriz de BCG y exantema máculo-papuloso hipocrómico en las superficies flexoras de los codos, las rodillas (figura 1) y quinto dedo de las manos y los pies (figura 2). Se visualizaban depósitos corneales en ambos ojos (figura 3). Los pulsos periféricos eran simétricos y se auscultaba un soplo sistólico II/VI en el foco mitral, que se irradiaba al hemitórax izquierdo. El resto de la exploración por órganos y aparatos era compatible con la normalidad.



Figura 1

En la analítica sanguínea se observaron anemia microcítica e hipocrómica (Hb 9,2 g/dl, Hto 30,5 %, VCM 69,2 fl, HCM 20,9 pg, Fe 19 ug/dl, ferritina 16,2 ng/ml) y cifras anormales de lípidos: colesterol total 730 mg/dl, C-LDL 674 mg/dl, C-HDL 28 mg/dl, y triglicéridos 137 mg/dl; el resto del estudio bioquímico, hormonal y serológico fue normal.

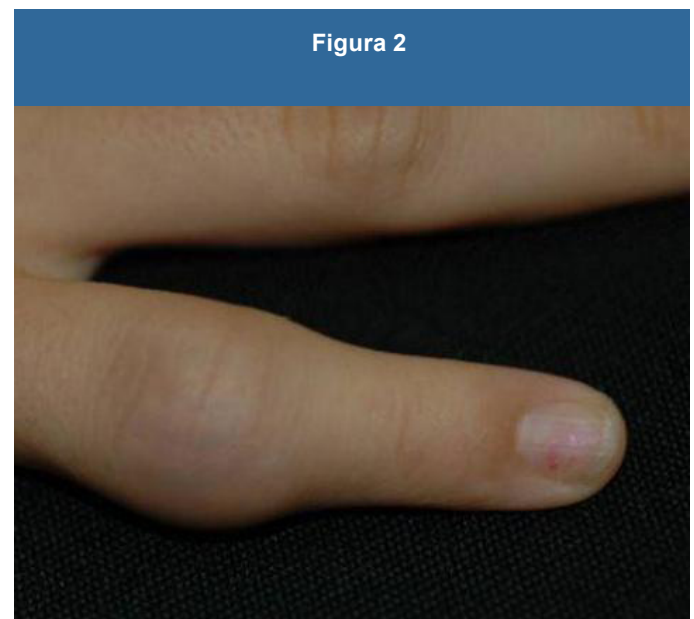


Figura 2

Se biopsió una lesión papular del codo que se filió como xantoma. El estudio oftalmológico confirmó la presencia de depósitos corneales bilaterales.

El examen cardiológico (ECG, ecocardiograma y angiografía) mostró el prolapso de la válvula mitral y una dilatación aneurismática proximal de la coronaria derecha.

Se consideró positiva la prueba ergométrica para isquemia de miocardio inducida por el esfuerzo, con descenso del segmento ST de 1mm en DI y DII, y de hasta 2,5 mm en V2 y V5; se evaluó el 86 % de la reserva coronaria porcentual.

La angio-RMN de los vasos cerebrales y del polígono de Willis reveló una estenosis de 50 % en el

origen de la arteria carótida interna derecha.

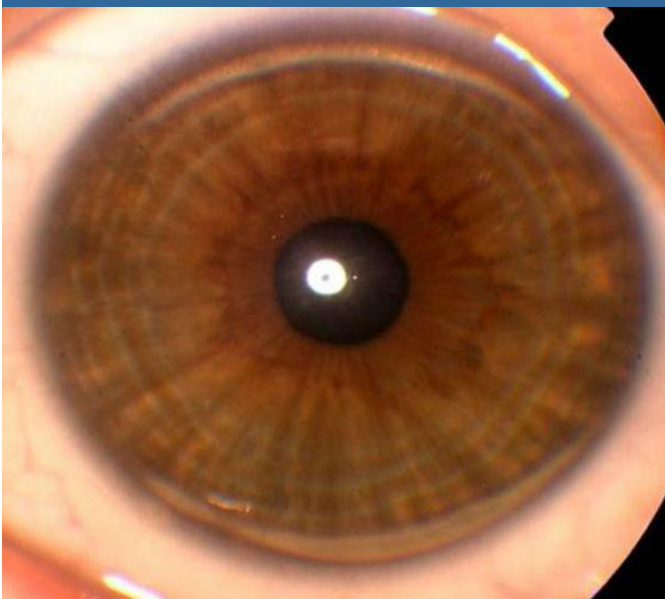
Las exploraciones vasculares de las extremidades, los estudios de imagen del tórax y del abdomen, y el de funcionalismo renal no evidenciaron patología.

El estudio genético de la paciente determinó una mutación en homocigosis (M106) + (M106) en el Cromosoma 19, en el gen del receptor LDL (r-LDL), localizado en exón 11. La actividad residual del r-LDL *in vitro* fue de 2-5,1 %, clasificación mutacional Clase A, lo que confirmó el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigota (HFH).

El estudio genético materno determinó una mutación M106. Los r-LDL mostraron una actividad inferior a la normal compatible con una deficiencia parcial, lo que corroboró el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Tras el diagnóstico se prescribió dieta hipolipemiente y tratamiento farmacológico con simvastatina (20 mg/día) más colestiramina (6 g/día) durante 6 meses, con lo que no se obtuvieron resultados. Revisadas las opciones terapéuticas, se administró a la paciente simvastatina (40 mg/día) durante 6 meses, con lo que tampoco se obtuvo respuesta; y durante un año simvastatina (40 mg/día) más ezetimiba (10 mg/día), con los mismos resultados. En todos los controles realizados las cifras de C-LDL fueron superiores a 600mg/dl.

Figura 3



A los tres años del diagnóstico, ante el fracaso del tratamiento hipolipemiente, y previa realización de

fístula arterio-venosa en la extremidad superior izquierda, se inició LDL-aféresis quincenal, con lo que se consiguió un descenso del 50% de las cifras de colesterol total tras cada sesión de lípido-aféresis. Con la mejoría de las cifras basales de C-LDL (por debajo de 450 mg/dl) desaparecieron el arco corneal bilateral y los xantomas.

A los cuatro años del diagnóstico, en tratamiento hipolipemiente y con sesiones quincenales de LDL-aféresis, se observó en el cateterismo cardiaco estenosis grave del ostium de la coronaria derecha, estenosis crítica del ostium de la coronaria izquierda y estenosis de 70 % de la descendente anterior distal. A los 12 años de edad se le realizó *by-pass* coronario con derivación aorto-coronaria doble.

A los 14 años de edad presenta estenosis supra-órtica, raíz aórtica con múltiples ateromas calcificados, estenosis de los ostia coronarios paliados con el *by-pass* y arteria coronaria derecha con ateroma calcificado. Se encuentra asintomática, tolera bien el ejercicio y mantiene una dieta hipolipemiente. Se encuentra en tratamiento farmacológico con simvastatina (80 mg/día), ezetimiba (20 mg/día), clopidogrel (75 mg/día), atenolol (50 mg/12 horas), AAS (250 mg/día) y sulfato ferroso (80 mg/día); recibe cada 2 semanas sesiones de lípido-aféresis.

A los 5 años del diagnóstico, y con evolución cardiológica desfavorable, se plantea como candidata a trasplante hepático.

COMENTARIO

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se encargan de transportar la mayor parte del colesterol en la sangre; su función es llevarlo a los tejidos periféricos. El 60-80 % de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (r-LDL) se encuentran en el hígado.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad autosómica dominante producida por un defecto en los r-LDL. Una mutación del gen que codifica el r-LDL, en el cromosoma 19p, produce una disminución del número de receptores. Se han descrito 1.050 mutaciones distintas, 185 de ellas identificadas en territorio español.

En la HF se produce un aumento de la concentración sérica de colesterol total a expensas del

transportado por las LDL. El colesterol se deposita en los tejidos y las arterias y se incrementa la probabilidad de presentar enfermedad coronaria a edades muy tempranas¹.

La HFH es poco frecuente. Su prevalencia en la población general es de uno por cada millón de recién nacidos. En la HFH se produce una ausencia casi total de r-LDL y se reconocen dos grupos: r-LDL negativo o nulo (< 2 % de la actividad normal del receptor) y r-LDL defectuoso (2-25 % de actividad normal del receptor). La mayoría de los pacientes presentan desde la infancia concentraciones en sangre de C-LDL de 500-1.000 mg/dl, xantomas cutáneos y arco corneal. La ateromatosis afecta de forma muy precoz a las arterias coronarias y a la válvula aórtica, y aumenta antes de los 30 años el riesgo de angina de pecho, infarto agudo de miocardio o muerte súbita². El tratamiento con terapia hipolipemiente es obligado, aunque poco eficaz^{3,4}.

En pacientes diagnosticados de HFH, tratados con hipolipemiantes, y con cifras de C-LDL superiores a 500 mg/dl, la FDA recomienda la LDL-aféresis. Esta técnica elimina de manera selectiva por circulación extracorpórea los componentes aterogénicos del plasma. Se aplica cada 2 semanas y con una sola sesión se consigue una reducción de C-LDL de 40-80 %⁵.

El trasplante hepático puede prevenir en la HFH, como en otros errores congénitos del metabolismo, la afectación grave de ciertos órganos. Será necesario sopesar el pronóstico y la calidad de vida del paciente, frente a las posibilidades de supervivencia y las complicaciones del trasplante hepático⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Recarte García-Andrade C, Álvarez-Sala Walther LA, Millán Núñez-Cortés J. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. Mecanismos etiopatogénicos. Consecuencias fisiopatológicas. *Medicine* 2008;10:1227-34.
2. Mangas-Rojas A, Toro-Cebada R, Tinoco-Racero I. Hiperlipidemias primarias. Clasificación, diagnóstico y riesgo asociado. *Medicine* 2008;10:1235-41.
3. Fernández-Pardo JC, Aguirre-González C, López-Andreu FR. Protocolo de tratamiento de las dislipidemias aterogénicas. *Medicine* 2009;10:2737-41.
4. Mantilla-Morató T. Manejo terapéutico general y extrahospitalario del paciente con hiperlipidemia. Medidas generales y farmacológicas. Criterios clínicos y analíticos de seguimiento. Modificaciones posológicas y farmacológicas. Cumplimiento terapéutico. *Medicine* 2008;10:1272-8.
5. Díaz-Díaz JL, Argüeso-Armesto R, Pose-Reino A, Fernández-Álvarez O, De-Toro-Santos JM, Suárez-Tembra M, Rodríguez-González A. LDL-aféresis en la hipercolesterolemia familiar. *Gaceta Clin* 2010; 71:111-6.
6. Jara PL, Hierro L. Trasplante hepático pediátrico. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:493-508.