

Genética de la hipercolesterolemia familiar. Indicaciones de los estudios genéticos y su utilidad

Sara Berrade, Mirentxu Oyarzábal, María Chueca

Unidad de Endocrinología y Diabetes Infantil. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica dominante, que se caracteriza por altas concentraciones de colesterol unida a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Es debido, en la mayoría de los casos, a un defecto genético en el receptor celular de superficie de membrana que reconoce e internaliza las LDL desde el torrente sanguíneo al interior de la célula.

El diagnóstico precoz es fundamental dado que las personas afectadas presentan una elevada frecuencia de enfermedad cardiovascular prematura y, por tanto, una corta expectativa de vida.

Introducción

Existen dos variantes de la enfermedad: una forma homocigota, extremadamente rara, con una prevalencia de 1 caso por millón de habitantes y otra heterocigota, considerada uno de los trastornos hereditarios monogénicos más frecuentes, con una prevalencia en población caucásica de 1 caso por cada 500 habitantes, y que da una estimación aproximada de unos 10 millones de afectados en el mundo, la mayoría (hasta un 80%) no diagnosticados. En algunos grupos étnicos pertenecientes a comunidades aisladas geográfica o culturalmente, la prevalencia es mucho mayor por el efecto fundador, como sucede en la región de Quebec con la comunidad francocanadiense, los libaneses, los judíos ashkenazy y los sudafricanos de origen holandés ¹.

La primera referencia de la HF la realiza Müller ² en 1938 al describir las cuatro principales características clínicas de la enfermedad: hipercolesterolemia, xantomas tendinosos, agrupación familiar y enfermedad coronaria prematura. En 1960, Khachadurian ³ determinó la distinción entre formas

homo y heterocigotas, demostrando así mismo el patrón de herencia autosómica dominante en una extensa familia libanesa. Por la misma época, Fredrickson ⁴ relacionó la enfermedad con el metabolismo de las LDL y finalmente, en 1974, Goldstein y Brown ⁵ identificaron el receptor de LDL (rLDL) y la asociación de distintas mutaciones del mismo con la HF.

Características clínicas

HF homocigota

Se caracteriza por la presencia, desde el nacimiento, de valores extremadamente altos de LDL calculado (cLDL), entre 800-1.000 mg/dl, con presencia de xantomas, arco corneal y arterioesclerosis en la primera década de la vida, y un riesgo muy elevado de muerte por enfermedad coronaria antes de los 30 años de vida ⁶.

HF heterocigota

1. *Aumento de cLDL*: es la manifestación más frecuente, ya presente desde el nacimiento, con cifras que oscilan entre 190-400 mg/dl.
2. *Depósitos lipídicos*:
 - *Xantomas tendinosos*: patognomónicos de la HF, más frecuentes en tendones de extremidades (aquíleos, mano y rotulianos) y excepcionales antes de los 20 años. La presencia de xantomas se ha asociado con la concentración de LDL, mutaciones de tipo alelo nulo y mayor riesgo de enfermedad coronaria.
 - *Xantelasma*s: placas planas de color anaranjado en párpados. No son patognomónicos de HF (pueden encontrarse en otras dislipemias e incluso en sujetos sin evidencia de trastorno lipídico)
 - *Arco corneal*: suele comenzar en la parte

superior con extensión progresiva por toda la circunferencia corneal; aunque tampoco es patognomónico de HF, tiene valor como signos de HF si se presenta antes de los 45 años ⁷.

3. *Enfermedad cardiovascular precoz (ECV)*: se calcula que, sin tratamiento, aproximadamente el 50% de los hombres afectados de HF sufrirán un episodio de enfermedad cardiovascular (ECV) antes de los 50 años y el 30% de las mujeres antes de los 60 años ⁸, y que al menos el 10% de las personas con enfermedad coronaria precoz tiene una HF ⁹. Su forma de comienzo es insidiosa y existen evidencias del inicio de arteroesclerosis en la infancia. Diversos estudios han demostrado que el proceso comienza con la aparición de estrías grasas por acúmulo de macrófagos cargados de lípidos en la íntima arterial, descritas incluso en niños de 3 años de edad, seguido de la formación de la placa fibrosa por proliferación de macrófagos y células musculares lisas en la íntima y media arterial ¹⁰. Hoy día, la ecografía intravascular carotídea es una técnica que ofrece imágenes precisas sobre la placa de ateroma ¹¹ y ya puede demostrar engrosamiento de la íntima-media en niños de 7 años con HF ¹².

Genética

Existe una gran heterogenicidad genética y molecular para la HF, con varios loci responsables, siendo el más frecuente el gen del receptor de LDL (rLDL) localizado en el brazo corto del cromosoma 19, seguido del gen de la apo B-100 en el cromosoma 2 y en menor medida por defectos en una proteína transportadora (PCSK 9) y formas de hipercolesterolemia autosómica recesiva como HAR, la sitosterolemia y la deficiencia de la hidroxilasa del colesterol 7 α (Tabla 1).

Gen rLDL

El gen del rLDL está localizado en el brazo corto del cromosoma 19 (región p13.1-p13.3) y consta de 18 exones y 17 intrones. Su tamaño es de 5.3 kb y codi-

fica una proteína de 860 aminoácidos (Fig 1). Hasta la fecha se han descrito más de 1.000 mutaciones de diversos tipos (250 en España), incluyendo mutaciones puntuales (en el promotor, en la región codificadora, y en las uniones intrón-exón), micro y macrodeleciones e inserciones (<http://www.ucl.ac.uk/fh/>).

Las mutaciones del gen rLDL se dividen en 5 clases en función de su efecto sobre el ciclo del rLDL ¹³ Fig 2 .

Mutaciones de clase 1 (alelos nulos): son las más graves, dado que el defecto conlleva la ausencia total de producción del receptor.

Mutaciones de clase 2 (alelos defectuosos para el transporte): es la más frecuente y se debe al bloqueo en el proceso de transporte del receptor sintetizado desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi; la mayoría de estas mutaciones se localizan en los exones que codifican el dominio de unión al ligando o en el dominio homólogo al precursor del factor de crecimiento endotelial (EGF).

Mutaciones de clase 3 (alelos defectuosos para la unión): imposibilidad de unión de LDL al receptor celular.

Mutaciones de clase 4 (alelos defectuosos para la internalización): no transportan las LDL hacia el interior de la célula.

Mutaciones de clase 5 (alelos defectuosos para el reciclado): impiden que los receptores LDL internalizados regresen de nuevo a la superficie celular para iniciar de nuevo el proceso de captación del colesterol LDL.

La variabilidad en la expresión clínica de la hipercolesterolemia familiar depende, entre otros factores, del tipo de mutación del gen del rLDL. Con respecto a la expresión fenotípica o manifestaciones clínicas, las mutaciones de tipo alelo nulo serían las más graves, seguidas por las de clase 3, aunque la correlación fenotipo-genotipo no es siempre predecible.

Tabla 1. Principales formas monogénicas de HC severa (Modificado de Radner *et al.*, 2003).

Enfermedad	Gen	Prevalencia	Niveles de cLDL
Autosómica dominante			
.....FH heterócig.	LDLR	1 /500	+++
.....FH homocig.	LDLR	1/ 1.000.000	+++++
.....FDB	APOB	1/1.000	++
.....FH3	PCSK9	< 1/ 2.500	+++
Autosómica recesiva	LDLRAP1	< 1/5.000.000	++++

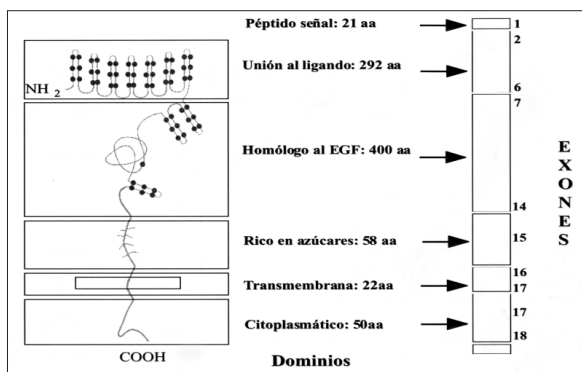


Figura 1. Estructura gen del receptor LDL.

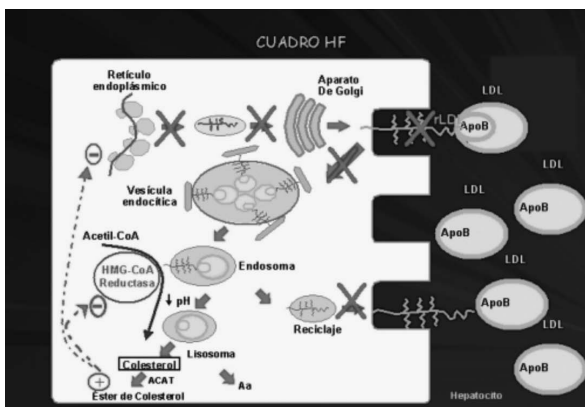


Figura 2. Síntesis receptor LDL. La síntesis del receptor de LDL (rLDL) se produce en el retículo endoplásmico, se transporta al aparato de Golgi y, de ahí, a la superficie celular. Los receptores se agrupan en invaginaciones de la membrana celular. Cuando la LDL se une al receptor, las invaginaciones se transforman en vesículas endocíticas recubiertas, y posteriormente, se fusionan varias de éstas para crear unas vesículas mayores llamadas endosomas. A continuación, las LDL se disocian del receptor, el cual vuelve a la superficie celular para iniciar otro ciclo de endocitosis. Por su parte, las partículas LDL separadas son enviadas a los lisosomas, en donde son degradadas por enzimas ácidas hidrolíticas

Apo B-100 defectuosa familiar (BDF)

El gen que codifica para la apolipoproteína B-100 (Apo B-100) se encuentra en el brazo corto del cromosoma 2 (2p23). La prevalencia en población europea se estima en 1 caso por cada 1.000 habitantes ¹⁴. Se han descrito 4 mutaciones en este gen (R3500Q27, R3500W, 28 R3531C, 29 y N3516K.30), con cuadros clínicos menos severos que los observados en pacientes con mutaciones rLDL ¹⁴.

FH3 (PCSK9)

El gen PCSK9, localizado en la región 1p34.1-p32.8, 32,33 codifica una proteína convertasa, tipo subtilisina/kexina. Se han publicado 4 mutaciones (Ser124arg,9 Asn157Lys,38 Phe216Leu,9 Asp374Tyr.39) causantes de un cuadro clínico indistinguible de la HF ¹⁵.

Hipercolesterolemia familiar recesiva (HAR)

El gen LDLRAP1 consta de 9 exones y codifica para una proteína de 308 aminoácidos adaptadora para el rLDL. Se han descrito 10 mutaciones y se presentan con un fenotipo clínico similar al de la HF homocigota clásica. El defecto fisiológico en HAR es la imposibilidad de algunos tipos de células de mediar la internalización de LDL dependiente del receptor de LDL ¹⁶.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

Tres grupos diferentes han desarrollado herramientas de aproximación al diagnóstico de HF basados en criterios clínicos: el Programa *MedPed* de EE.UU. (*make early diagnosis-prevent early deaths in medical pedigree*), el *Simon Broome Register Group* del Reino Unido y el *Lipid Clinic Network* de Holanda. Sin embargo, ninguno de ellos da un diagnóstico de certeza, y según distintas series pueden dar falsos negativos hasta en el 25% de los casos. Estas tablas además no son válidas para población infantil puesto que muchos de los criterios empleados, como enfermedad coronaria precoz, xantomas o arco corneal, se producen en etapas avanzadas de la vida.

Según la guía NICE ¹⁷, se debe descartar HF en niños con antecedentes familiares de ECV prematura o de HF en uno de los progenitores, a poder ser antes de los 10 años; en estos casos, procede realizar estudio genético si la mutación familiar es conocida y si no lo es, determinar cLDL, y en caso de valores normales repetir después de la pubertad, dado que en este periodo hay un descenso fisiológico de LDL ¹⁸.

Ante un caso indicativo de HF confirmado genéticamente, se recomienda realizar una cascada diagnóstica mediante la realización de test de ADN y cLDL a todos los familiares de primer y segundo grado ¹⁷.

Diagnóstico genético

Actualmente se dispone de un test genético rápido y fiable para el diagnóstico de la HF mediante DNA-arrays (micromatriz de ADN o *biochips*), técnica que se basa en la capacidad de las cadenas de ADN para unirse de forma específica a otras cadenas complementarias. Se ha comercializado con el nombre LIPOCHIP®. Incluye las mutaciones más frecuentes en nuestro país (203 del gen rLDL y 4 de ApoB) y consta de 3 fases:

- DNA-array: superficie de vidrio con un gran número de secuencias génicas complementarias a cada una de las mutaciones genéticas que se desea estudiar.
- Análisis de grandes reordenamientos para el

diagnóstico de deleciones o duplicaciones de amplias zonas y que, por tanto, no serían diagnosticados con el DNA-array y que se observan hasta en el 14 % de los casos.

- Secuenciación de muestras negativas para confirmar nuevas mutaciones no incluidas o confirmar la negatividad del estudio ¹⁹.

Indicaciones del estudio genético

En general, hay muy pocas referencias en la literatura médica sobre estudios genéticos de la HF en edad pediátrica. En 2003, el grupo holandés de Wiegman ²⁰ presentó una amplia serie de 1.034 niños con hipercolesterolemia, con estudio genético positivo en 617 casos y establecieron como punto de corte predictivo de HF el valor de cLDL de 135 mg/dl que, posteriormente, fue corroborado por otro estudio de Campagna *et al.* (21) En otra serie de reciente publicación, van der Graaf ²² *et al.* estudiaron 1.430 niños referidos por dislipemia y establecieron como criterios de inclusión para estudio genético: cLDL > p 95, herencia autosómica dominante (al menos uno de los padres en tratamiento por hipercolesterolemia e historia familiar de enfermedad cardiovascular) y como criterios de exclusión: causas secundarias de hipercolesterolemia, IMC > p 75 o diagnóstico genético conocido. Del total de niños, cumplían los requisitos para el estudio 269 casos, de los cuales 255 (95%) tuvieron estudio positivo (rLDL 95% y ApoB 5%).

En nuestro Hospital hemos estudiado a 73 niños menores de 15 años con sospecha de HF (utilizando el punto de corte de cLDL 135 mg/dl), con resultado de 57 casos positivos (77%), siendo la mutación M025+M080 la más frecuente. Mención especial merecen 8 pacientes con alelo nulo causado por una gran deleción que se asocia a formas más graves de la enfermedad, uno de ellos sin diagnóstico familiar previo ²³.

Tratamiento

En líneas generales, el tratamiento de la HF se basa en la adopción de medidas higiénico-dietéticas y tratamiento farmacológico. Las primeras están orientadas a potenciar hábitos de vida saludables, mediante una dieta baja en grasas saturadas y rica en grasas poli y monoinsaturadas, la práctica regular de ejercicio físico, mantenimiento de peso adecuado y abstinencia de tabaco. Recientemente se ha comprobado en estudios que incluyen población infantil la reducción del cLDL tras la adición de 1.5-2 gramos diarios de esteroides vegetales y estanoles ²⁴.

Fármacos

Clásicamente, colestiramina y colestipol (secuestradores de los ácidos biliares) eran los únicos fármacos disponibles para el tratamiento de la hiper-

colesterolemia, hasta el año 2002, en que la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de lovastatina en pacientes pediátricos.

Hoy en día las **estatinas** (inhibidores de la HMG CoA reductasa) son los fármacos de elección en la HF, con descensos de la concentración de cLDL entre un 19-41% según tipo y dosis de estatina; existen múltiples estudios que han demostrado ser eficaces y seguros en la infancia y que no interfieren ni en el crecimiento ni en el desarrollo sexual ^{25,26}. En Pediatría, están indicadas ante concentraciones de cLDL > 190 mg/dl o > 160 mg/dl con historia familiar de ECV precoz o dos factores de riesgo añadidos (obesidad, hipertensión, tabaquismo). Respecto a la edad de inicio se recomienda los 10 años en niños y, tras la menarquia, en niñas. Recientemente la Asociación Americana de Pediatría recomienda el descenso de la edad de inicio de tratamiento a los 8 años en casos con historia familiar de ECV ²⁷, en base a un estudio realizado en 200 niños afectados de HF tratados con pravastatina, con edades comprendidas entre 8-17 años donde se demostró que el adelgazamiento de la íntima de la carótida era mayor en los tratados más precozmente ²⁶.

Las dosis recomendadas difieren según la potencia de las distintas estatinas: lovastatina (40 mg/d), atorvastatina y pravastatina (10-20 mg/d), simvastatina (20 mg/d). El resto (fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina) no disponen de autorización en ficha técnica para su uso en pediatría ²⁸.

Ezetimibe: inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol al bloquear el receptor NPC1-L1 (inhibición del transporte de colesterol a través de la pared intestinal). En monoterapia reduce el cLDL un 18% y combinado con estatinas consigue una reducción adicional de 14-25% ²⁹.

Finalmente, en la HF homocigota está recomendada la **aféresis de LDL**, técnica de alto coste y de carácter invasivo, aunque eficaz para reducir hasta en un 45% los altos niveles de LDL que presentan estos pacientes ³⁰.

Conclusiones

- La hipercolesterolemia familiar es un trastorno hereditario debido a mutaciones en el gen que codifica el receptor de las LDL, con alta prevalencia en población general.
- El diagnóstico precoz es fundamental dado que las personas afectadas presentan una elevada frecuencia de ECV precoz, y por tanto una expectativa de vida acortada.
- El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio genético del rLDL. Actualmente

se dispone de un test genético rápido y fiable para el diagnóstico de la HF mediante DNA-arrays, que ha demostrado ser una técnica con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico genético de la HF.

- El tratamiento de elección son las estatinas, que deben instaurarse lo más precozmente posible dadas las evidencias del inicio de arteroesclerosis en la infancia.

Bibliografía

1. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004;160:407–20.
2. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand* 1938;89:75–84.
3. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964;37:402–7.
4. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967;276:215–25.
5. Brown M, Goldstein J. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34–47.
6. Aguillo E. Hipercolesterolemia familiar. Criterios diagnósticos y tratamiento actuales. *Endocrinol Nutr*;2005; 52 85):202-8
7. Civeira F, Artieda M, Carcía-Alvarez I, Cenarro A. Expresión fenotípica de las hipercolesterolemias familiares. *Cardiovascular risk factors*. Vol 11, 3 (165-173).
8. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168:1–14.
9. Bates TR, Burnett JR, van Bockxmeer FM, Hamilton S, Arnolda L, Watts GF. Detection of familial hypercholesterolaemia: a major treatment gap in preventative cardiology. *Heart Lung Circ.* 2008;17:411–3.
10. PDAY Research Group. Natural history of aortic and coronary atherosclerosis lesions in youth: Findings from the PDAY Study. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993; 13:1291-98
11. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103:604-16
12. Wiegman A, De Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004.; 363:369-70
13. Real JT, Carmena R. Estudio Genético de las hiperlipemias. *JANO EMC* 1999 Feb;56 (1286): 64.
14. García-Álvarez I, Castillo S, Mozas P, Tejedor D, Reyes G, Artieda M, Cenarro A, Alonso R, Mata P, Pocovi M y Civeira F Diferencias en la presentación clínica en sujetos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar por defectos en el receptor LDL y por defectos de la apo B-100. *Rev Esp Cardiol* 2003;56 (8):769-74
15. Saint-Jore B, Varret M, Dachet C, Rabes JP, Devillers M, Erlich D *et al.* Autosomal dominant type IIa hypercholesterolemia: evaluation of the respective contributions of LDLR and APOB gene defects as well as a third major group of defects. *Eur J Hum Genet* 2000; 8(8): 30-62.
16. García CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M *et al.* Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL adaptor protein. *Science* 2001;292: 1394-98.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence, The National Collaborating Centre for Primary Care. NICE clinical guideline 71: Identification and management of familial hypercholesterolaemia. 2008. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG071NICE-Guideline.pdf
18. Kwiterovich PO Jr. Cut points for children and adolescents: should they be reassessed? *Clin Chem* 2008;54:1113–1115
19. Pocovi M, Tejedor H. Diagnóstico genético de la hipercolesterolemia familiar. *JANO* 2005, 69, N° 1569: 151-154
20. Wiegman A, Rodenburg J, de Jong S, Defesche J, Bakker H, Jastelein JP, Sijbrands E. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1.000 children. *Circulation* 2003; 107:1473-1478.
21. Campagna F, Martino F, Bifulco M, Montali A, Martino E, Morrone F, Antonini R, Cantafora A, Verna R, Arca M. Detection of familial hypercholesterolemia in a cohort of children with hypercholesterolemia: results of a family and DNA-based screening. *Atherosclerosis*. 2008;196:356–364.

22. Van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Hutten BA, Defesche JP, Huijgen R, Fouchier SW, Wijburg FA, Kastelein JJP, Wiegman A. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation*. 2011;123:1167–1173.
23. Berrade S, Zardoya P, Lavilla A, Oscoz M, Chueca M, Oyarzábal M. Estudio genético de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1 (Suppl) : 113.
24. Morais A, Lama RA, Dalmau J y Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr* 2009; 70(5):488-496.
25. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, Hutten BA. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1803–1810.
26. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Van Trotsenburg ASP, Van der Graaf, De Groot E. Statin treatment in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: The younger, the better. *Circulation*. 2007; 116:664-8.
27. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198–208.
- 28 Dalmau J. Uso de estatinas en pediatría: fármacos en hiperlipemias. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 2010, 1 Suppl: 67-70
29. Van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Cagné C, Shi G, Veltri E, Avis HJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1421–1429.
30. Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2003; 167:1-13.