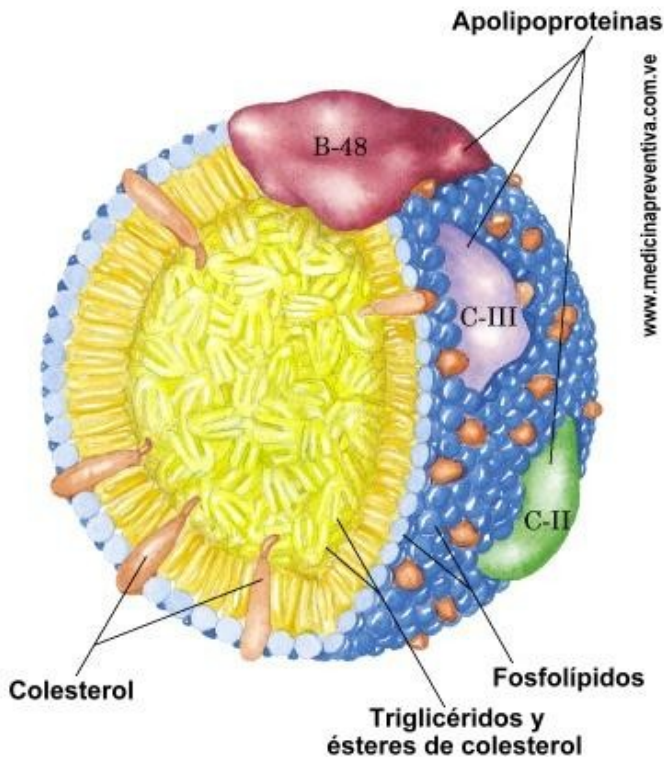


Hipercolesterolemia familiar

Esther Fernández Grande
R-2 Análisis clínicos

Lipoproteínas



Lípidos no polares: triglicéridos y ésteres de colesterol.



Lípidos polares: colesterol no esterificado y fosfolípidos.

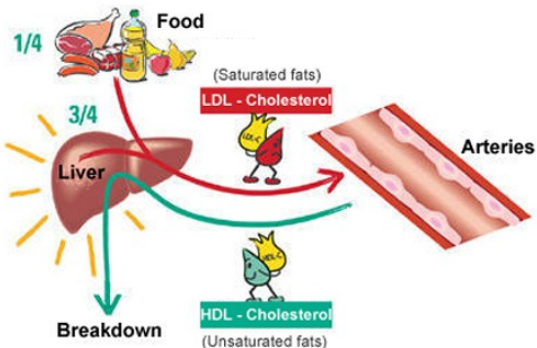
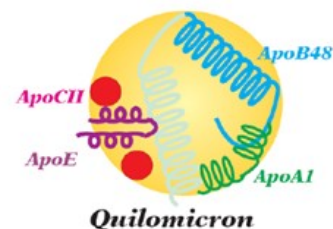
Proteínas:

Estructurales (Apo B): tiene zonas hidrofóbicas en contacto con los lípidos.

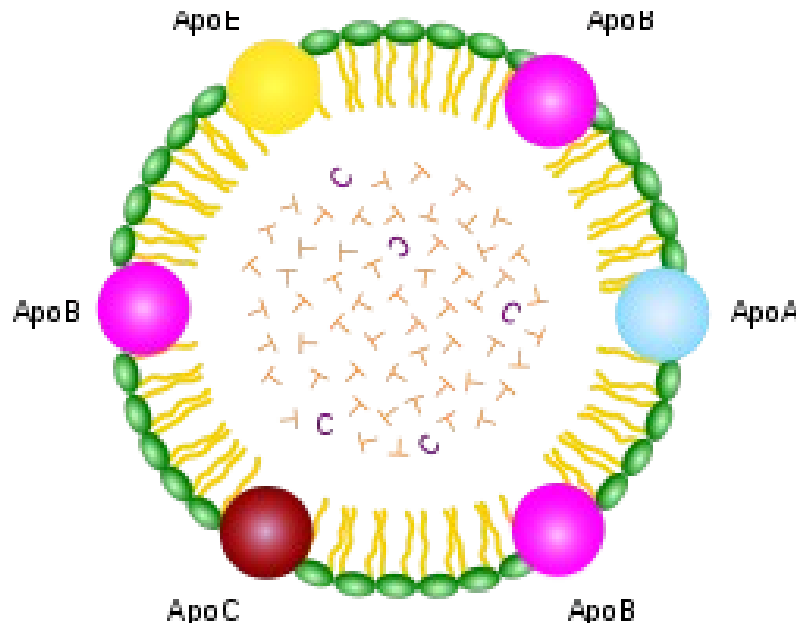
Funcionales: son el resto de apolipoproteínas

Tipos de lipoproteínas

Tipos	Ricas en	Apo	Función	Origen
Quilomicrones	Triglicéridos	B100 B48 C E AI, AII y AIV	Transporta de triglicéridos exógenos (dieta).	Intestinal
VLDL	Triglicéridos	B100 C E	Transporta triglicéridos de síntesis endógena a los tejidos.	Hepática
IDL	Triglicéridos y colesterol	B100 E		Del metabolismo plasmático del VLDL
LDL 	Colesterol	B100	Transporta colesterol y TG a los tejidos.	Catabolismo de VLDL
HDL 	Colesterol y fosfolípidos	AI y AII C E	Transporta colesterol al hígado para eliminarlo.	Hígado, intestino y otros tejidos



Apolipoproteínas



Apo B: reconoce los receptores celulares específicos para el catabolismo de las VLDL.

Apo E: permite la fijación a receptores celulares específicos de las partículas residuales procedentes del metabolismo de los QM y VLDL.

Apo A: cofactor de ELCAT que participa en la eliminación de material de superficie de QM y VLDL.

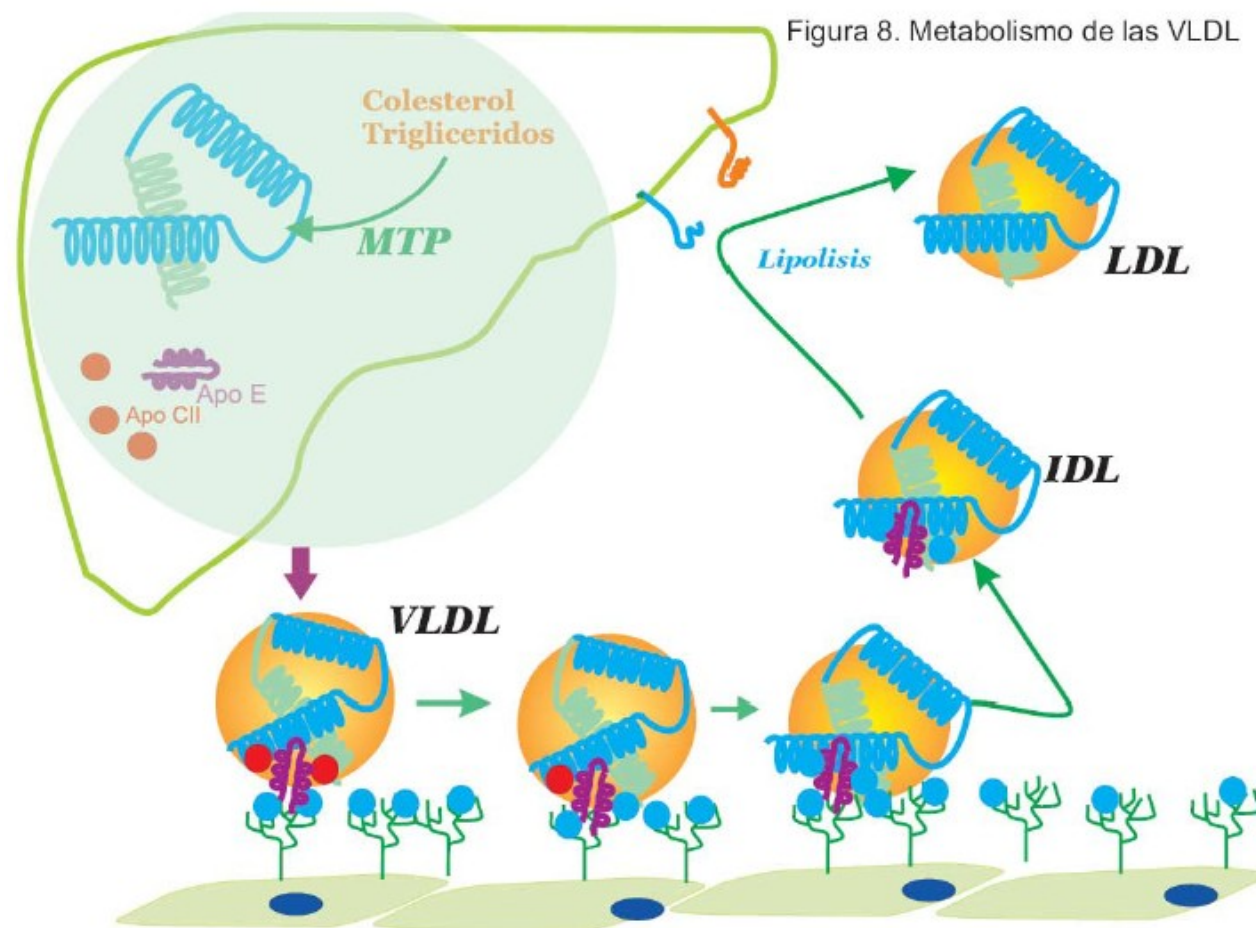
Apo C:

I: estimula a ELCAT

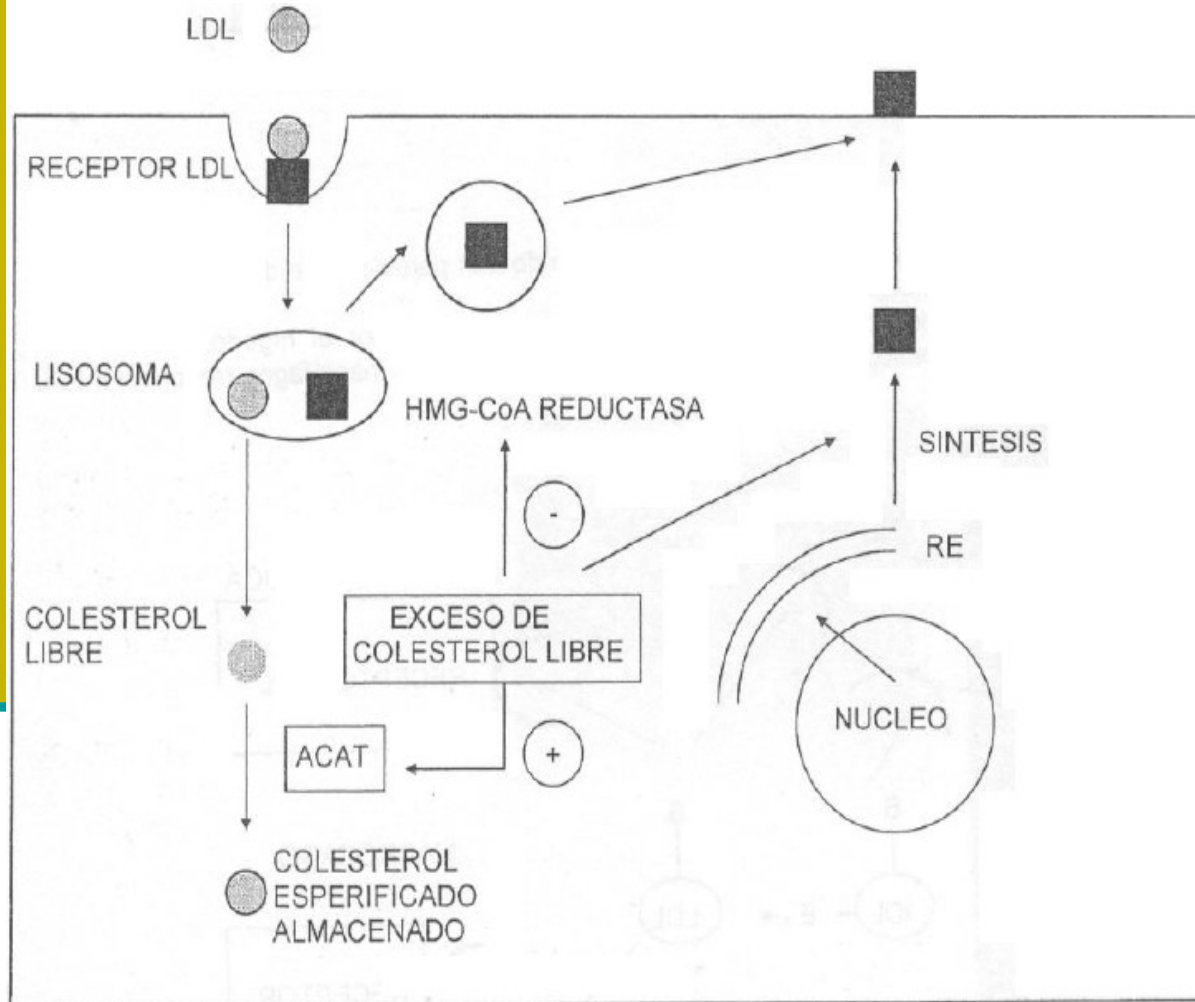
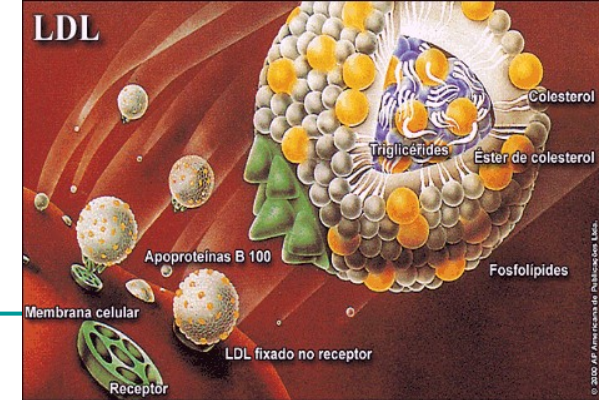
II: activa a la lipoproteína lipasa.

III: inhibe LpL.

Metabolismo de las lipoproteínas



Vía del receptor LDL



Colesterol libre:

- Inhibe a HMGCoAR

- Inhibe la síntesis de receptores LDL

- Estimula A ACAT

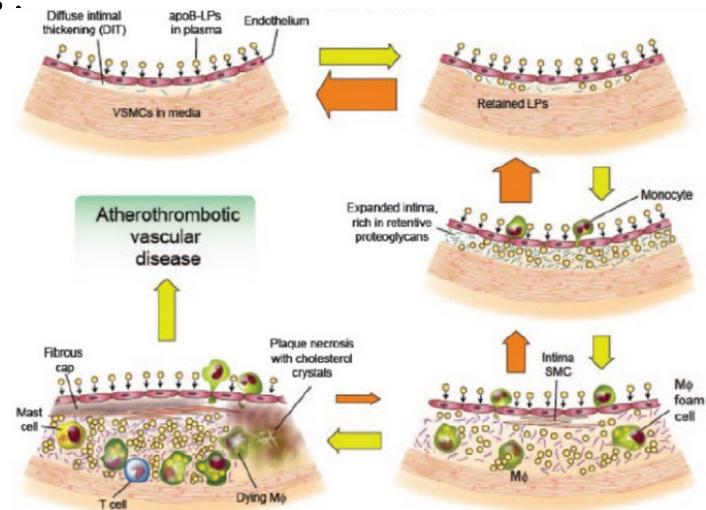
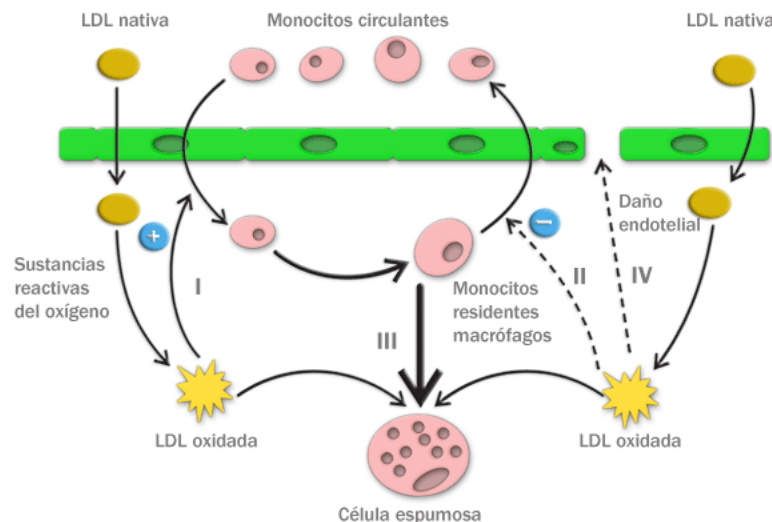
Destino:

- Incorporarse a las MC
- Síntesis de hormonas
- Eliminado por vía biliar

Vía independiente del receptor

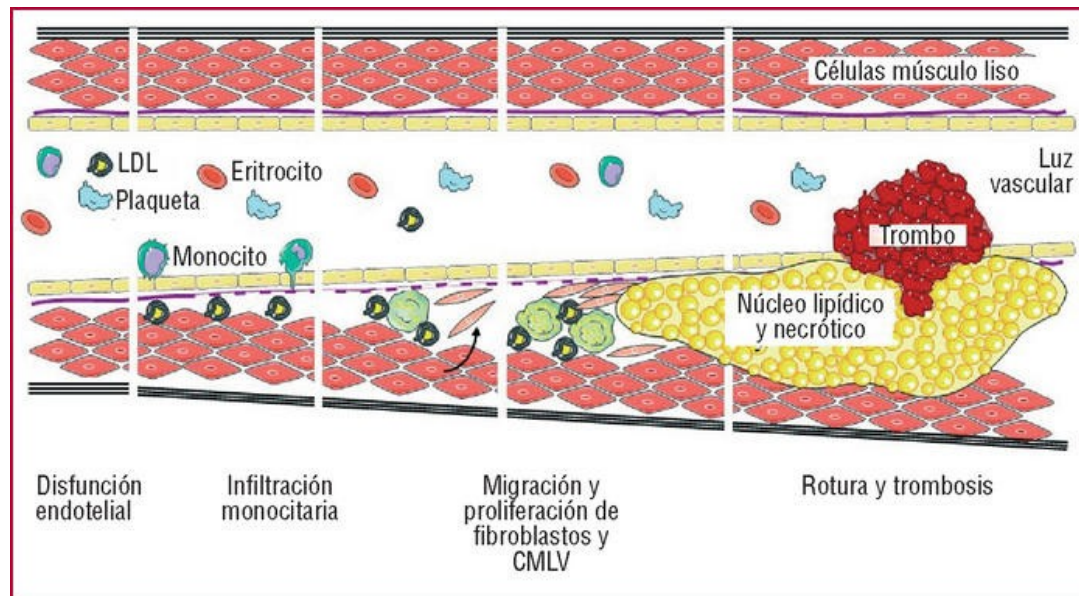
-20-30% LDL son metabolizadas por tejidos extrahepáticos y el resto por macrófagos que reconocen LDL modificadas.

-Dependiendo de su concentración plasmática las LDL pueden entrar en las células por simple endocitosis. Cuando son elevados estas penetran en la íntima arterial donde son modificadas y reconocidas por macrófagos encargados de la “limpieza” de la íntima arterial donde entran por fagocitosis o por receptores específicos (scavenger) dando lugar a células escamosas o lipofagos.

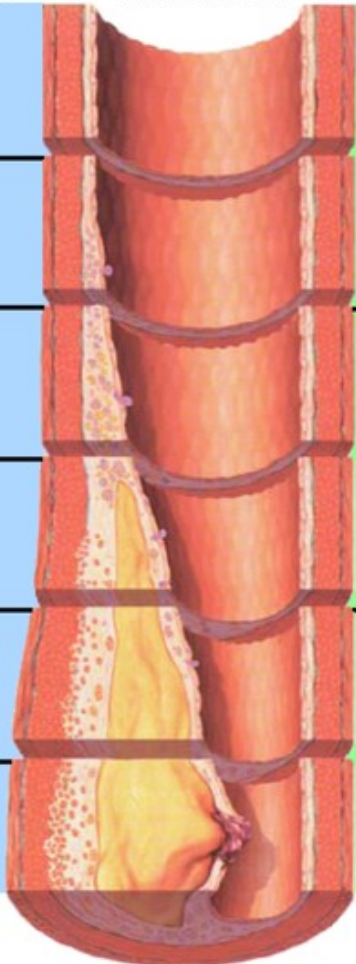


Ateroesclerosis

- **Ateroesclerosis:** es una enfermedad de la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre caracterizada por proliferación de células musculares lisas y depósito de lípidos que conforman placas que pueden restringir el flujo de sangre.



Enfermedad cardiovascular

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL	NOMENCLATURA Y SIGNIFICADO HISTOLÓGICO	PROGRESIÓN DE LA ATEROESCLEROSIS	INICIO	MECANISMO PRINCIPAL	SIGNOS CLÍNICOS
	Lesión inicial • Histológicamente "normal" • Infiltración de macrófagos • Células espumosas aisladas		A partir de la primera década	En mayor grado por la adición de lípidos	Sin signos clínicos
	Estría grasa • Acumulación intracelular de lípidos				
	Lesión intermedia • Acumulación intracelular de lípidos • Depósitos externos de lípidos		A partir de la tercera década	Aumento del músculo liso y del colágeno	Sin signos clínicos manifiestos
	Ateroma • Acumulación intracelular de lípidos • Núcleos de lípidos extracelulares				
	Fibroateroma • Núcleos lipídicos simples o múltiples • Capas de fibrosis o calcificación		A partir de la cuarta década	Trombosis o hematoma	
	Lesión complicada • Defectos de superficie • Hemorragia o hematoma • Trombosis				

La evolución de las placas hacia procesos trombóticos depende más de la composición de la placa (tipo de placa) que del grado de estenosis (tamaño de la placa). Las placas con propensión a inducir trombosis (placas vulnerables) contienen un núcleo lipídico importante y una cubierta fibrosa muy fina.

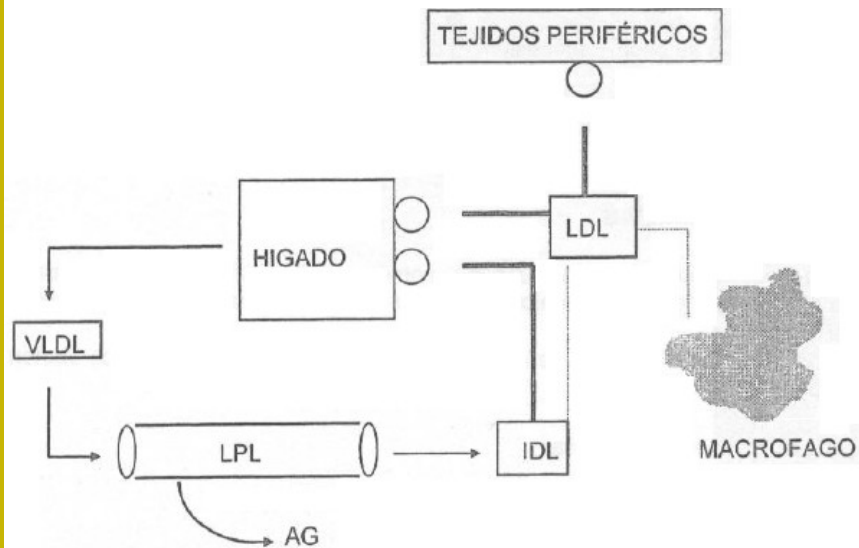
Hipercolesteremia familiar

- 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 (LDL), xantomas tendinosos y aumento del riesgo de enfermedad coronaria prematura.
- En la mayoría de los casos se debe a mutaciones en el gen del receptor LDL (p19): se han descrito más de 800 mutaciones en este gen que causan HF. El defecto básico es la falta actividad de receptores para las LDL, total en la forma homocigota y parcial en la heterocigota.
 - 1. RECEPTOR NEGATIVO: Los receptores no se expresan en la superficie celular por ausencia de síntesis o falta de transporte desde el RE al aparato de Golgi.
 - 2. RECEPTOR DEFECTUOSO: La capacidad de unión receptor está disminuida.
 - 3. DEFECTO DE INTERNALIZACIÓN: Fallo en el proceso de internalización al encontrarse el receptor en un lugar defectuoso.
 - 4. Defectos en el reciclaje del receptor LDL.

Los sujetos con HF, al tener una alteración de los receptores LDL no pueden catabolizar las LDL por la vía normal y derivan su degradación hacia la vía catabólica de los macrófagos dando lugar a la formación de células espumosas.

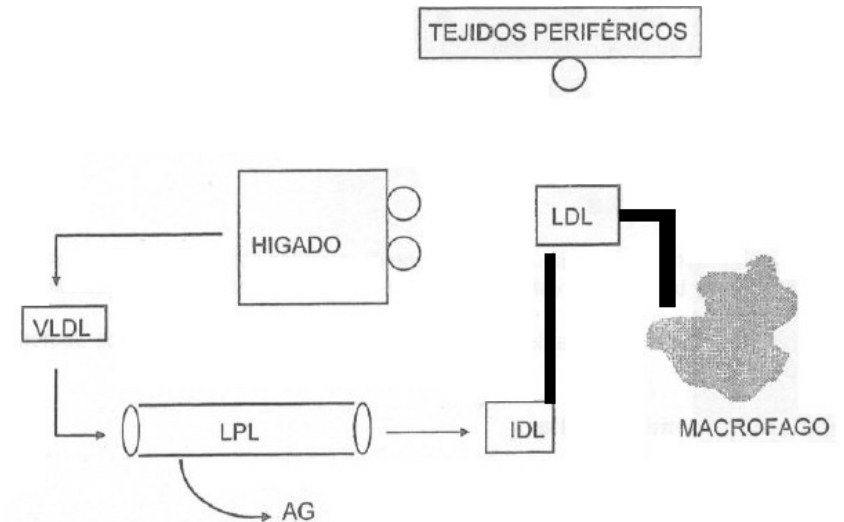
Otras mutaciones...

- Apo B 100 defectuosa (p2): las mutaciones producen una ApoB con baja afinidad por el rLDL. La prevalencia en la población europea es de 1/1.000 habitantes. Se han observado 4 mutaciones en este gen que dan lugar a cuadros clínicos menos severos que los observados en pacientes con mutaciones rLDL.
- HF recesiva: el gen LDLRAP1 codifica una proteína adaptadora para el rLDL. Se han descrito 10 mutaciones que dan lugar a un cuadro clínico similar al de HF homocigota. El defecto fisiológico es la imposibilidad de algunos tipos de células de mediar la internalización de LDL.
- El gen PCSK9, localizado en la región 1p codifica proteínas implicadas en la degradación del receptor de LDL mediante su unión, regulando de esta manera los receptores presentes en la superficie celular y el catabolismo de LDL. Se han publicado 4 mutaciones causantes de un cuadro clínico indistinguible de la HF.



Normal

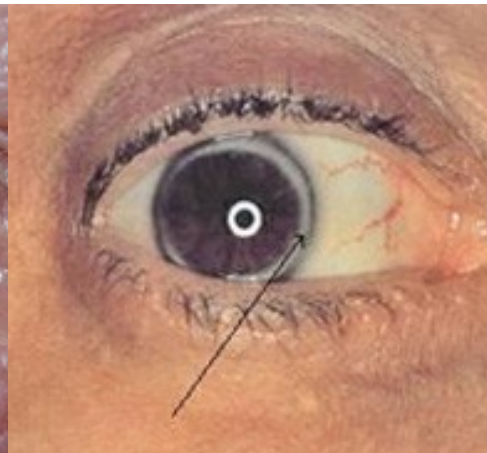
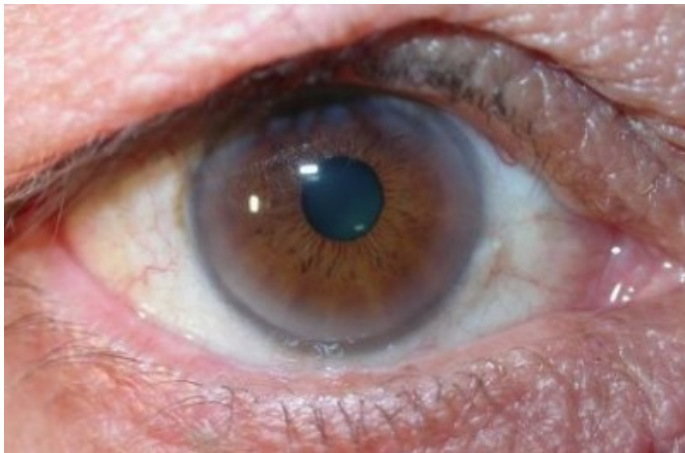
Hipercolesterolemia familiar



Tipos de HF

■ Homocigota:

- Niveles elevados de cLDL desde el nacimiento: 900 mg/dl.
- Xantomas y arco corneal en la primera década de vida.
- La aterosclerosis puede aparecer en la primera época de vida siendo característico el compromiso de la raíz aórtica que produce estenosis acompañada de síntomas como disnea, angina o síncope con el ejercicio.



Heterocigota

- Está presente desde el nacimiento y los valores de cLDL oscilan entre 190-400 mg/dl.
- Depósitos lipídicos:
 - Xantoma tendinoso: excepcionales antes de los 20 años.
 - Xantelasmas: placas anaranjadas en los párpados.
 - Arco corneal: tiene valor como signos de HF si aparece antes de los 45 años
 - EVC: estrías grasas y placas fibrosas originan arteroesclerosis.
- Gran variabilidad entre sujetos por:
 - Causa de HF: receptor LDL o ApoB 100.
 - Tipo de mutación en un determinado locus y el grado de actividad residual de la proteína.
 - Defectos en otros genes del metabolismo lipídico: Apo E, LPL...
 - Sexo, edad, IMC, dieta...



Criterios diagnósticos de HF

	Puntuación en caso afirmativo
<i>Historia familiar</i>	
I. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
II. Familiar de primer grado con cLDL \geq 210 mg/dl	1
III. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	2
IV. Niño (hijo o hermano) menor de 18 años con cLDL \geq 150 mg/dl	2
<i>Historia personal</i>	
I. Antecedentes de enfermedad coronaria precoz	2
II. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (< 55 años en varones y < 60 años en mujeres)	1
<i>Examen físico</i>	
I. Xantomas tendinosos	6
II. Arco corneal antes de los 45 años	4
<i>Análítica en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl</i>	
I. cLDL \geq 330 mg/dl	8
II. cLDL, 250-329 mg/dl	5
III. cLDL, 190-249 mg/dl	3
IV. cLDL, 155-189 mg/dl	1
<i>Análisis genético del rLDL</i>	8

Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar, cierto \geq 8 puntos; probable, 6-7 puntos; posible, 3-5 puntos.

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; rLDL: receptores de lipoproteínas de baja densidad.

Tanto en los casos seguros como probables se recomienda utilizar un método de diagnóstico de gran fiabilidad. La OMS recomienda los métodos basados en el análisis del gen del r-LDL que son altamente específicos, evitando así los falsos positivos o negativos que se generan con las tablas.

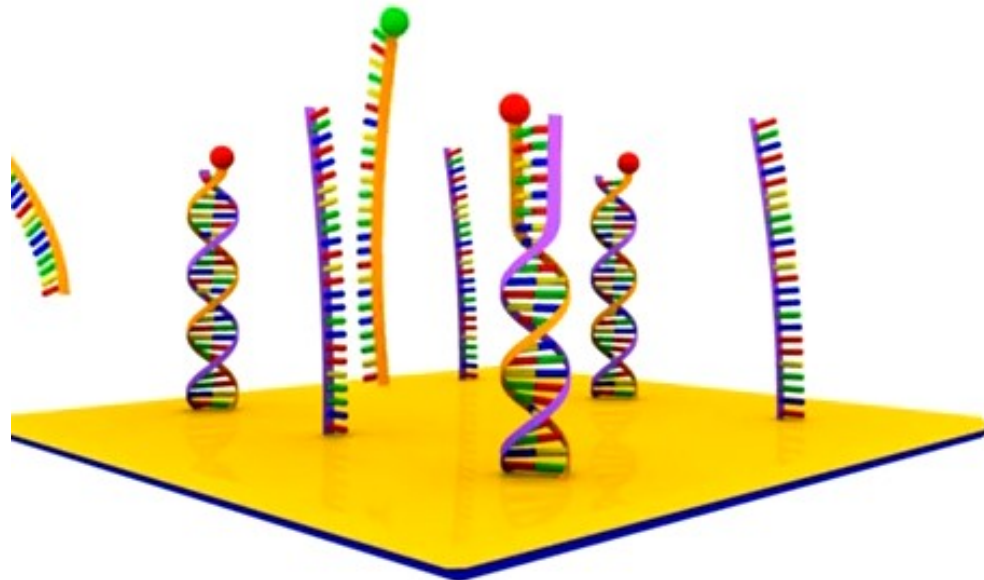
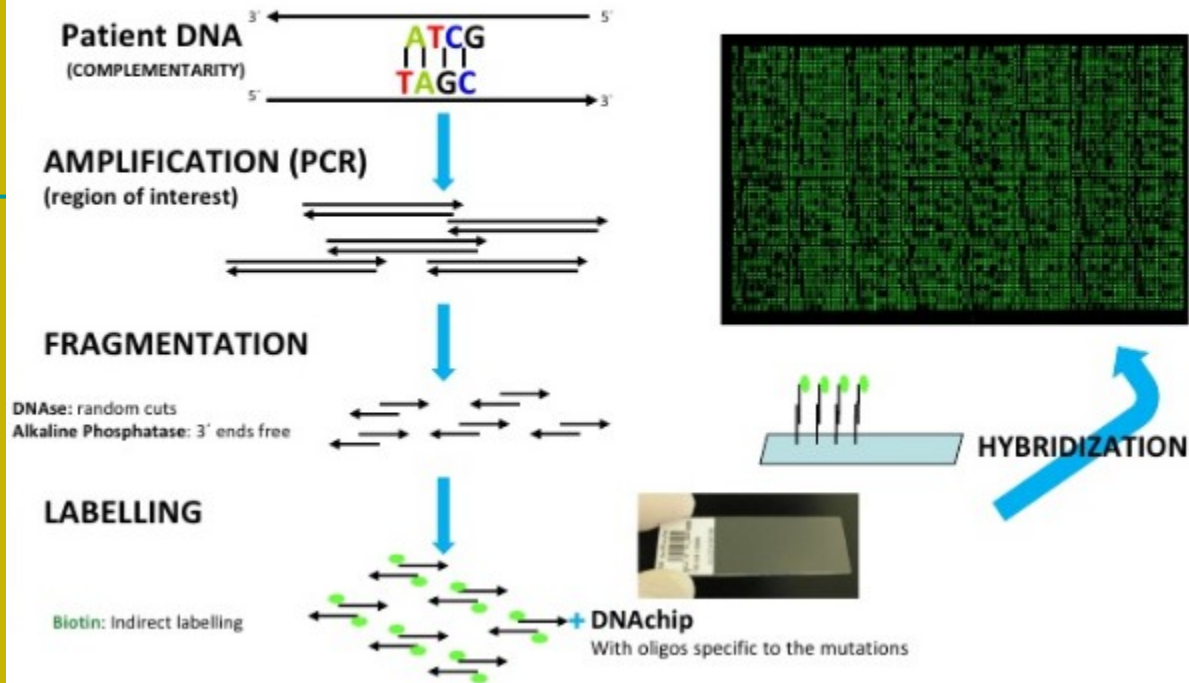
Diagnóstico genético: Lipochip (Progenika)

- Permite la **detección precisa, rápida y con una buena relación coste-eficacia** de más de 250 mutaciones en los genes de LDLR, APOB y PCSK9 más frecuentes en la población española del gen del rLDL.
- Entre las ventajas de la confirmación genética están:
 - Diagnóstico de Certeza.
 - Identificación de hijos y parientes asintomáticos.
 - Diagnóstico y Tratamiento precoz.
 - Mayor eficacia a través de un tratamiento personalizado.
 - Mayor adherencia al tratamiento.
 - En pediatría constituye una ayuda fundamental para la toma de decisión de inicio de tratamiento.

Consta de tres fases:

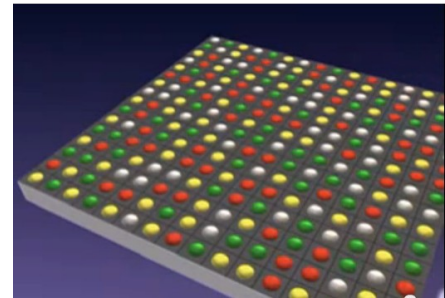
- • DNA-array: análisis de mutaciones puntuales y pequeñas delecciones o inserciones en el gen del receptor LDL y en el de Apo B, mediante una superficie de vidrio con un gran número de secuencias génicas complementarias a cada una de las mutaciones genéticas que se desea estudiar.

MOLECULAR BASIS OF HYBRIDIZATION

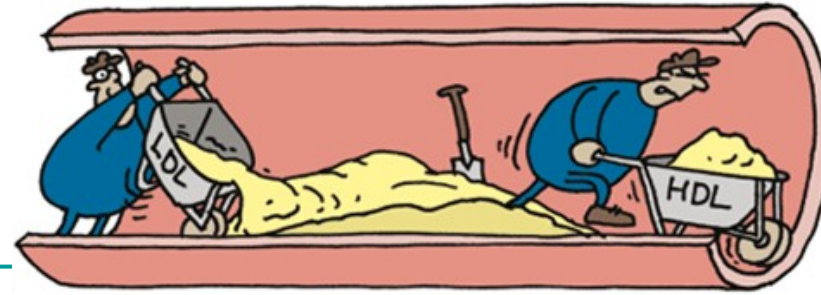


Consta de tres fases:

- • DNA-*array*: análisis de mutaciones puntuales y pequeñas delecciones o inserciones en el gen del receptor LDL y en el de Apo B, mediante una 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 mediante QF-PCR para el diagnóstico de delecciones 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.



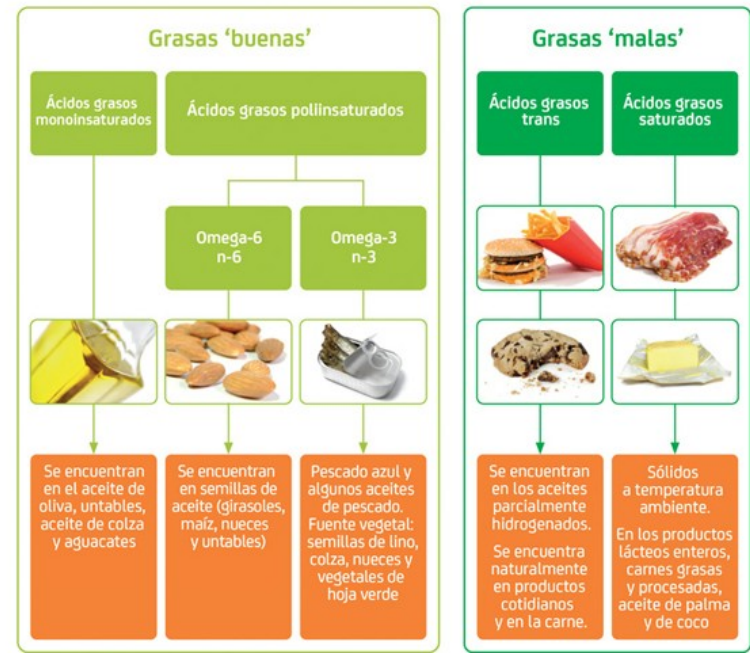
Tratamiento



■ Alimentación:

- Grasa saturada: aumenta el cLDL por su capacidad de reducir la expresión de rLDL hepático.
- Grasa insaturado: disminuye el colesterol total y el cLDL.
- G. poliinsaturadas: disminuyen el riesgo cardiovascular.

2 tipos de grasas



- Práctica de ejercicio físico
- Reducción de peso
- Abstinencia de tabaco.

Tratamiento

***ESTATINAS:** de elección en dislipemias con LDL fuera de objetivo

- **¿Cómo actúan?:** inhiben la HMG-CoA reductasa limitando así la síntesis endógena de colesterol lo que estimula la expresión de receptores LDL (r-LDL) y con ello el aclaramiento plasmático de partículas LDL.
- **¿Cuál es su efecto sobre LDLc?** Se consideran fármacos con efecto hipolipemiante cuyo efecto depende tanto del tipo de estatina como de la dosis empleada. En general, con la duplicación de dosis para cualquier estatina obtenemos una reducción adicional de LDLc en torno al 6%. Se sabe además que la eficacia es tanto mayor cuanto más elevados son los niveles iniciales de LDLc. Aún así, la respuesta al tratamiento varía entre individuos y depende de polimorfismo genéticos como interacción gen-ambiente hasta el punto que la condición genética puede justificar entre el 20-90% de la variabilidad de la respuesta a estatinas.

Tratamiento

Comparación de la eficacia de los tratamientos en la reducción del porcentaje de cLDL

	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Lovastatina	17-20	29	31	48
Pravastatina	19	24	34	
Simvastatina	28	36	42	46-49
Fluvastatina		17	23	38
Atorvastatina	38	46	51	47-55
Rosuvastatina	48	55	62	
Ezetimibe	18			
Secuestradores de ácidos biliares				
Colestiramina, 4-16 g/día	10-30			
Colestipol, 5-20 g/día	10-30			
Colesevelam, 2,3-4,5 g/día	9-18			
Estatinas + ezetimibe	14-25 adicional			
Estatinas + secuestradores de ácidos biliares	10-20 adicional			

Secuestradores de ácidos biliares: disminuyen 10-30% el cLDL.

Ezetimibe: inhibe la absorción intestinal de colesterol al impedir su transporte a través de la pared intestinal.

Aferesis de LDL: consiste en la extracción de un determinado volumen de plasma con el objetivo de eliminar aquellos elementos considerados responsables de una enfermedad o de sus manifestaciones clínicas

Caso clínico

- Varón de 6 años presenta concentraciones elevadas de colesterol total y cLDL.
- Antecedentes familiares:
 - Padre en tratamiento con estatinas que mantienen su cLDL en 125 mg/dL. No presenta signos clínicos que manifiesten depósitos de colesterol ni otros factores de riesgo. Cabe destacar su elevada concentración de Lp a 99 mg/dL.
 - El abuelo paterno sufrió un ictus a los 60 años.
 - Analítica: elevada concentración de CT 313 mg/dL (40-250 mg/dL), de cLDL 232 mg/dL (65-175) y de apolipoproteína B 131 mg/dL (límite superior 113 mg/dL). INR: 6,02

Percentiles...

Tabla 2 Percentiles de colesterol total y colesterol de LDL (mg/dL) en la población española. Estudio DRECE

	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Colesterol total (mg/dL)							
<i>Mujeres</i>							
5-12 años	122	136	150	171	190	209	218
13-19 años	122	128	143	161	181	204	228
20-29 años	127	137	154	174	201	226	248
30-39 años	139	151	169	186	211	234	249
40-49 años	146	161	181	202	231	259	271
50-59 años	168	181	204	230	259	284	304
<i>Varones</i>							
5-12 años	126	134	153	172	188	209	222
13-19 años	116	124	136	152	170	185	197
20-29 años	131	140	158	181	209	237	250
30-39 años	144	157	178	211	239	264	293
40-49 años	159	172	192	217	243	268	283
50-59 años	158	171	190	221	248	274	286
Colesterol de LDL (mg/dL)							
<i>Mujeres</i>							
5-12 años	55	66	80	96	112	129	140
13-19 años	54	62	72	85	101	116	128
20-29 años	62	71	89	110	135	160	171
30-39 años	69	83	104	129	159	182	198
40-49 años	76	91	112	137	162	183	200
50-59 años	78	92	116	142	165	188	201
<i>Varones</i>							
5-12 años	51	65	81	97	115	133	145
13-19 años	52	60	74	90	106	127	143
20-29 años	59	68	82	100	122	146	163
30-39 años	68	80	95	112	133	154	166
40-49 años	74	85	103	124	151	176	191
50-59 años	91	101	127	146	172	200	211

Fuente: Gómez-Gerique JA et al.⁷.

Caso clínico

- Con c-HDL (52 mg/dL), c-VLDL (23 mg/dL) y TG (117 mg/dL) dentro de sus intervalos de referencia.
- Elevados c-LDL y ApoB 100 → sospecha de HF
- Tras el examen se valoran el total de puntos: 4 puntos (antecedentes y exploración física normales).

	Puntuación en caso afirmativo
<i>Historia familiar</i>	
I. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
II. Familiar de primer grado con cLDL ≥ 210 mg/dl	1
III. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	2
IV. Niño (hijo o hermano) menor de 18 años con cLDL ≥ 150 mg/dl	2
<i>Historia personal</i>	
I. Antecedentes de enfermedad coronaria precoz	2
II. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (< 55 años en varones y < 60 años en mujeres)	1
<i>Examen físico</i>	
I. Xantomas tendinosos	6
II. Arco corneal antes de los 45 años	4
<i>Analítica en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl</i>	
I. cLDL ≥ 330 mg/dl	8
II. cLDL, 250-329 mg/dl	5
III. cLDL, 190-249 mg/dl	3
IV. cLDL, 135-189 mg/dl	1
<i>Análisis genético del rLDL</i>	8

Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar, cierto ≥ 8 puntos; probable, 6-7 puntos; posible, 3-5 puntos.

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; rLDL: receptores de lipoproteínas de baja densidad.

Caso clínico

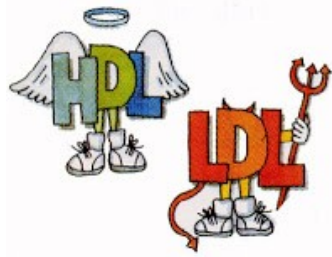
- Con c-HDL (52 mg/dL), c-VLDL (23 mg/dL) y TG (117 mg/dL) dentro de sus intervalos de referencia.
- Elevados c-LDL y ApoB 100 → sospecha de HF
- Tras el examen se valoran el total de puntos: 4 puntos (antecedentes y exploración física normales).
- Determinación de la mutación del gen del receptor de LDL mediante análisis genético mediante Lipochip.
 - Requerimientos:
 - Muestra de saliva.
 - No comer, ni beber, ni masticar 30 minutos antes de la prueba.
 - Cumplimentar un cuestionario facilitado por el laboratorio (OMS.MEDPED) basados en criterios diagnósticos de HF: historia personal y familiar, examen físico y valores de c-LDL en ayunas con TG <200mg/dL.

Diagnóstico

- Hipercolesterolemia familiar homocigota: mutación de clase alelo nulo debido a una delección del exón 9 al exón 12. Este tipo de mutaciones, de alelo nulo, suelen estar asociadas a fenotipos más graves que cursan con aterosclerosis más avanzada.
- Al continuar el estudio genético familiar, se demuestra la existencia de la misma mutación en el padre.

Conclusiones

- La HF es un trastorno hereditarios debido, en la mayoría de los casos, a una mutacion en el gen del receptor LDL, con alta prevalencia en la 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 más corta.
- El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio genético del r-LDL. 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.



Muchas gracias

