



Hipercolesterolemias Familiares

Pedro Mata

Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz

Fundación Hipercolesterolemia Familiar



Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota

- Trastorno monogénico frecuente (1/400-500)
- Producida por mutaciones en el gen r-LDL (cr 19)
- Penetrancia 100%
- Afecta por igual a varones y mujeres
- Expresión clínica:
 - Aumento colesterol LDL
 - Xantomas tendinosos
 - Enfermedad cardiovascular prematura
 - Expresión fenotípica variable



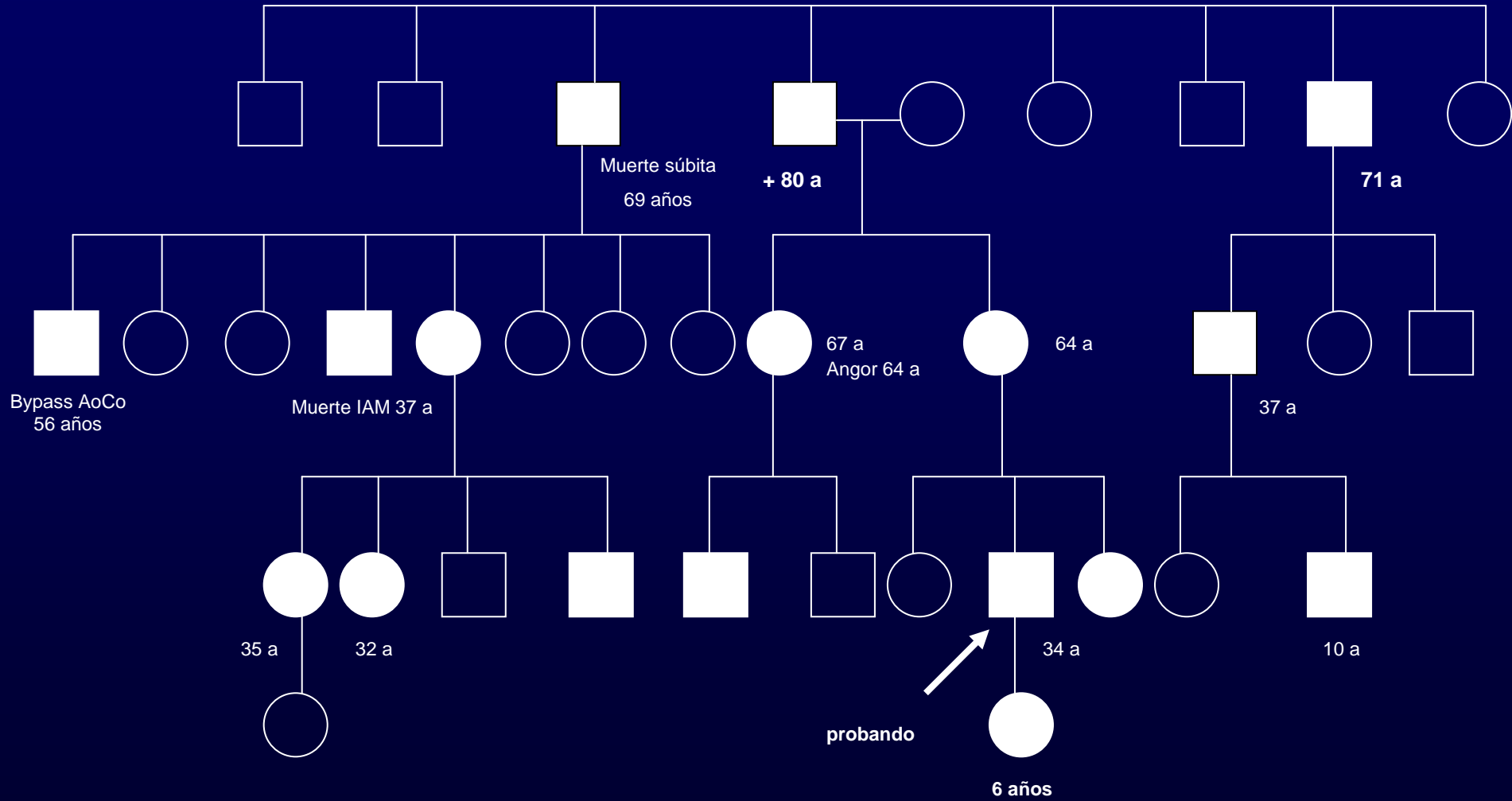
Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota

OMS. MEDPED Internacional

- 10-12 millones de personas en el mundo padecen de HF
En España, se calcula en 80.000 - 100.000 personas
- 200.000 morirán prematuramente de enfermedad coronaria
- 85% varones y 50% de mujeres presentarán ECV < 65 años
- Disminución de la esperanza de vida en 20 a 30 años
- 80 % aun no diagnosticados
- 10 % alcanzan niveles de colesterol óptimos



HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA (313 + 1G/C)



● ■ Mujer/ Varón afecto de HF

○ □ Mujer/ Varón no afecto de HF





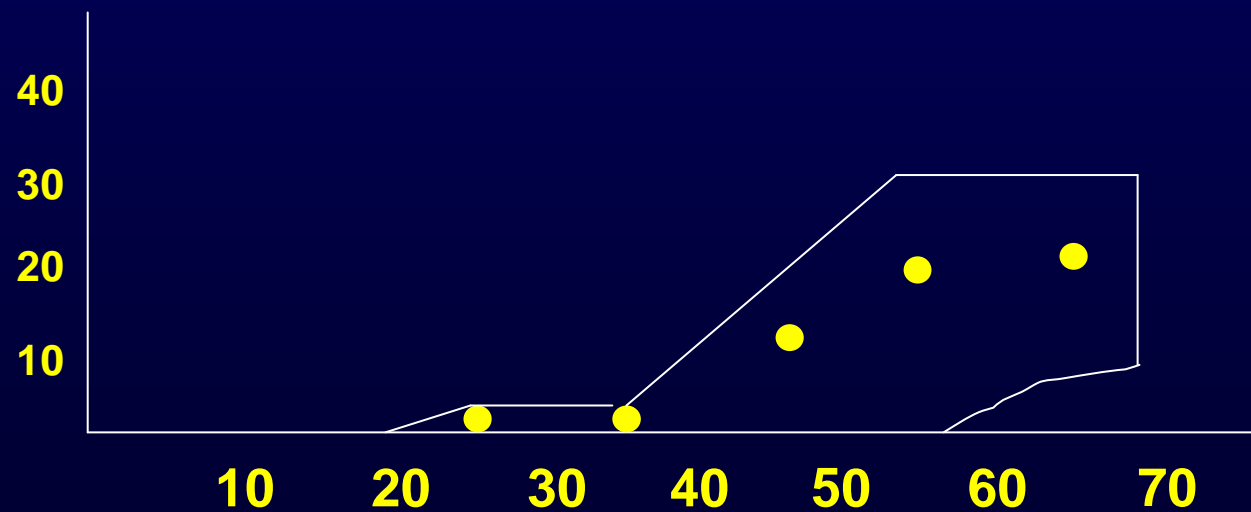
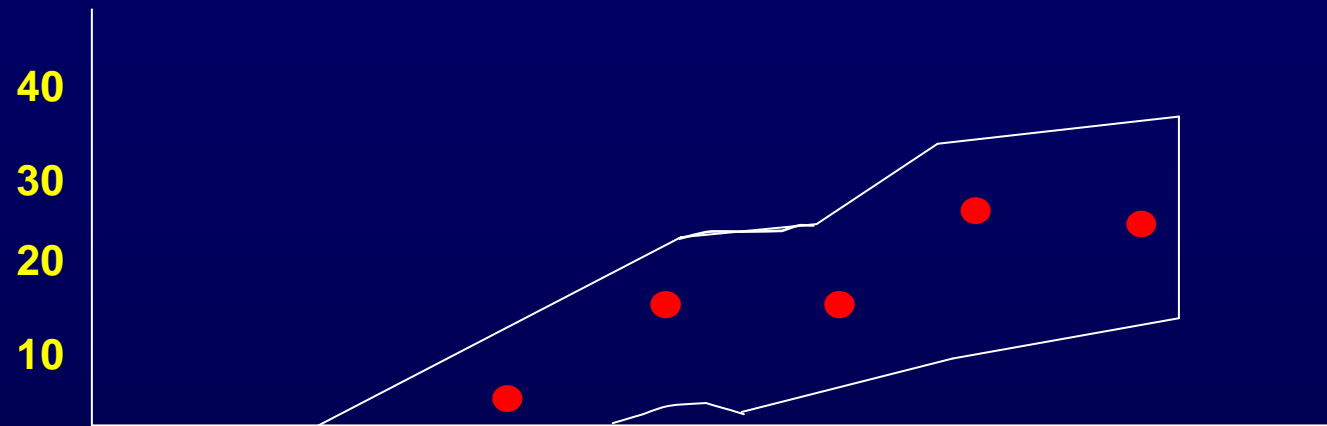


Aterogenicidad de la Hipercolesterolemia Familiar



Progresión de la enfermedad coronaria según edad y sexo

I.E.C

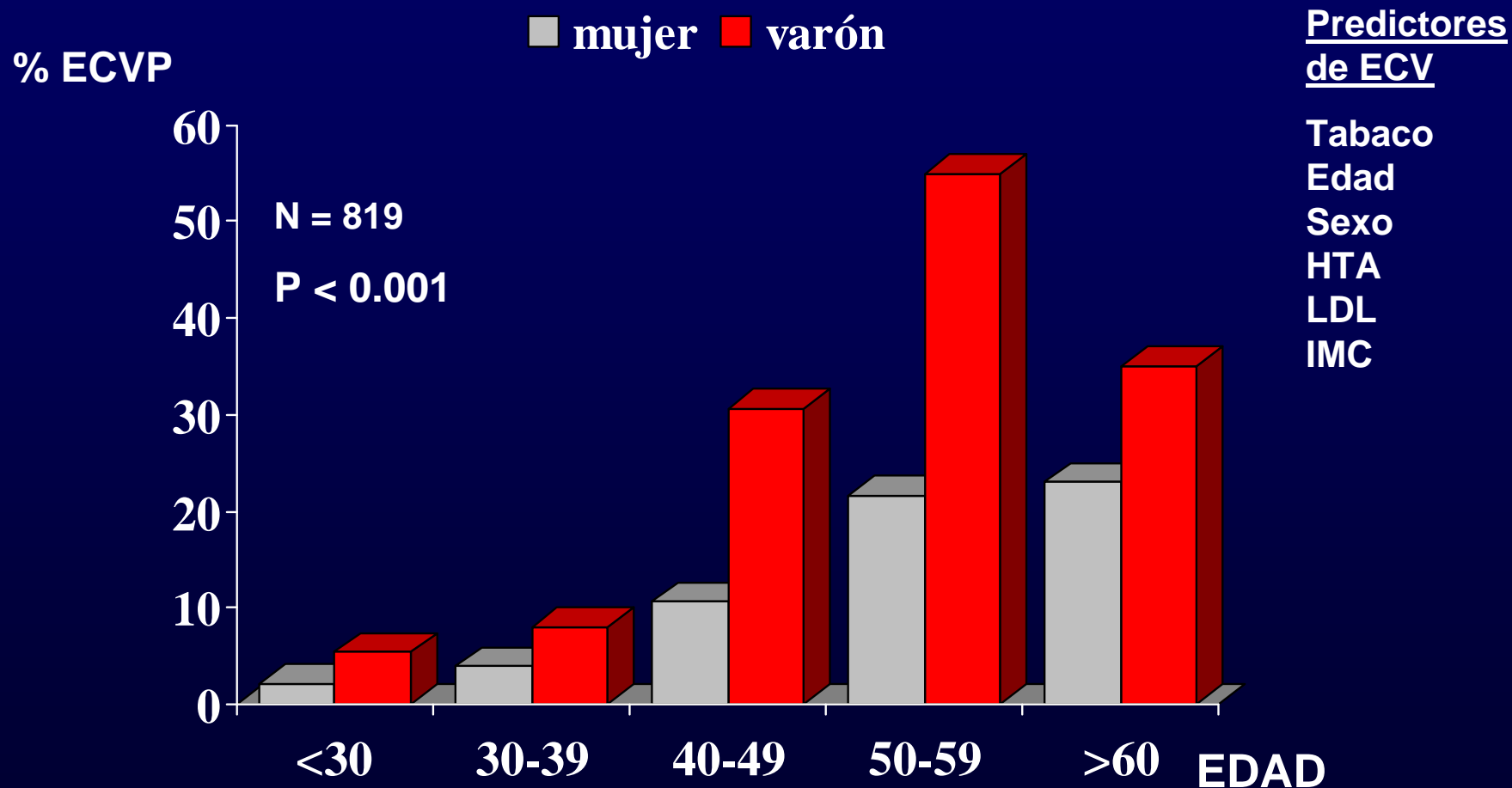


Mabuchi et al. Circulation 1989;79:225



Enfermedad cardiovascular en HF

Registro Español





Enfermedad cardiovascular en la HF en España (n= 819)

	mujer	varón
Enfermedad CV prematura	14.3%	30.8%*
edad 1 ^{er} episodio (años)	51.7±11	42.6±8*
Recurrencia		52 %
ACTP/bypass	65.0%	71.4%

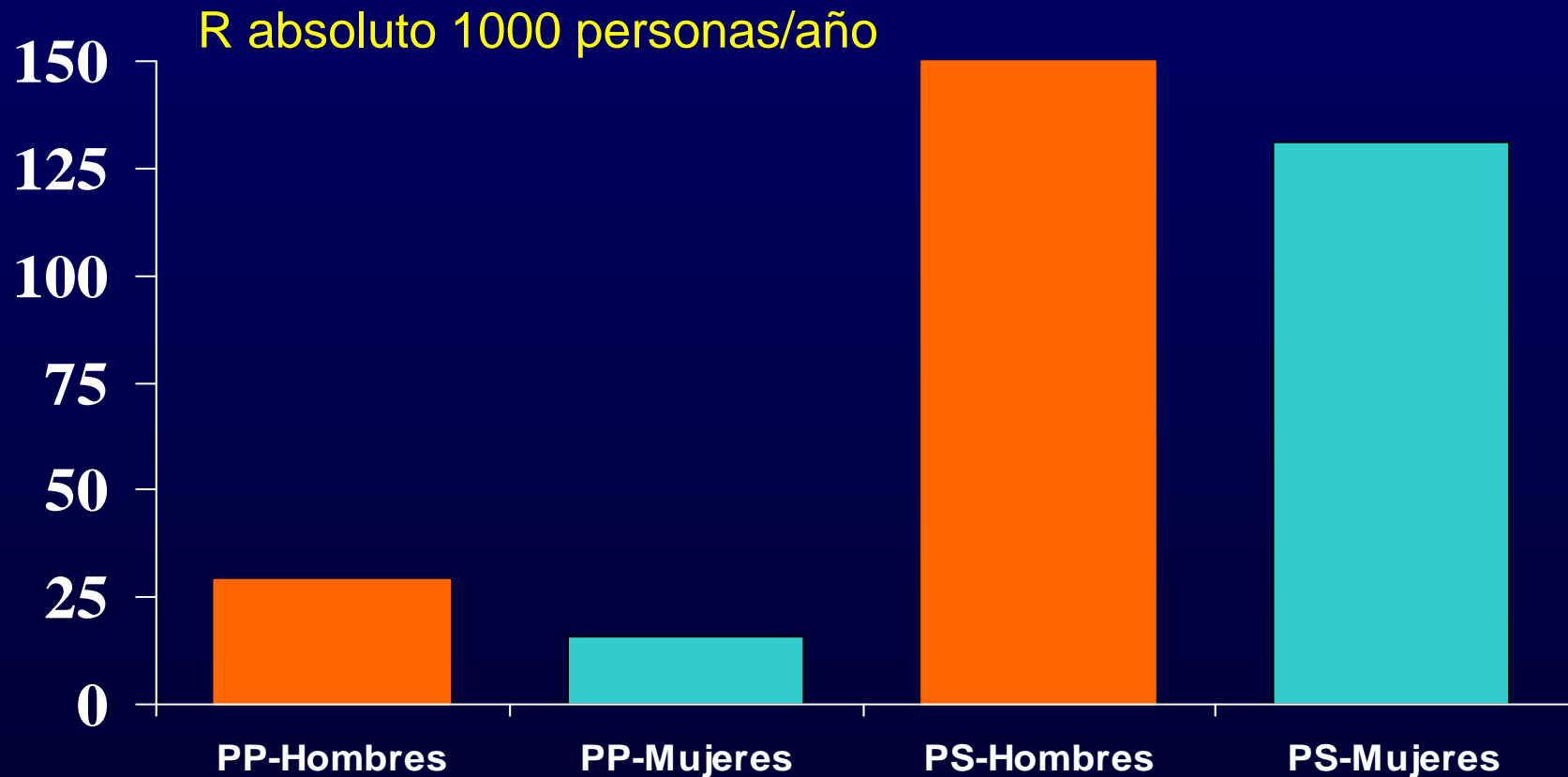
CV: cardiovascular; ACTP: angioplastia

(*) $p < 0.05$

Med Clin 2002;118:487



Episodios CV durante 8 años en 345 pacientes con HF Atherosclerosis 2004; 172:329



**Los datos refuerzan la necesidad del tratamiento precoz, pues
sufrir un episodio multiplica el riesgo**



Criterios Diagnósticos de HF

Historia Familiar

- I ECV prematura en familiar primer grado 1
y/o
- II Familiar primer grado con c-LDL > 210 mg/dL
- III Familiar primer grado con Xantomas o arco corneal < 45 años 2
y/o
- IV niño < 18 años con c-LDL > 150 mg/dL

Historia Clínica

- I Paciente con Enf coronaria prematura 2
- II Paciente con enf cerebrovascular o periférica prematura 1

Exámen Físico

- I Xantomas tendinosos 6
- II arco corneal (<45 años) 4

Análisis

- I c- LDL > 330 mg/dL 8
- II c-LDL 250-329 mg/dL 5
- III c-LDL 190-249 mg/dL 3
- IV c-LDL 155- 189 mg/dL 1



Diagnóstico clínico vs genético en HF

- Colesterol : varía con la edad y el sexo
- Xantomas no están presentes en todos los pacientes con HF (< 30%)
- Casos de HF con expresión fenotípica leve – moderada
- Niños con hipercolesterolemia
- Factores ambientales y genes que modulan niveles de colesterol
- El diagnóstico genético **permite confirmar** el diagnóstico clínico, facilita la detección familiar y el tratamiento precoz



Necesidad de un diagnóstico seguro. Capacidad predictiva del c-LDL en los familiares de casos con HF

Mutación (+)
(n=205)

Mutación (-)
(n=180)

Pacientes con c-LDL > P-90 (%)	76.5	14.7
--------------------------------	------	------

El Percentil en c-LDL es un pobre predictor de mutación en r-LDL en los familiares:

23.5% con mutación están por debajo del P-90

14.7% sin mutación están por encima del P-90.



¿ Porque un programa de detección ?

- **Consecuencias graves en los jóvenes**
- **Ausencia de síntomas y signos físicos**
- **Facilidades de identificación**
- **Tratamiento eficaz para prevenir la ECV**
- **Es coste-eficaz**
- **Responsabilidad y educación**

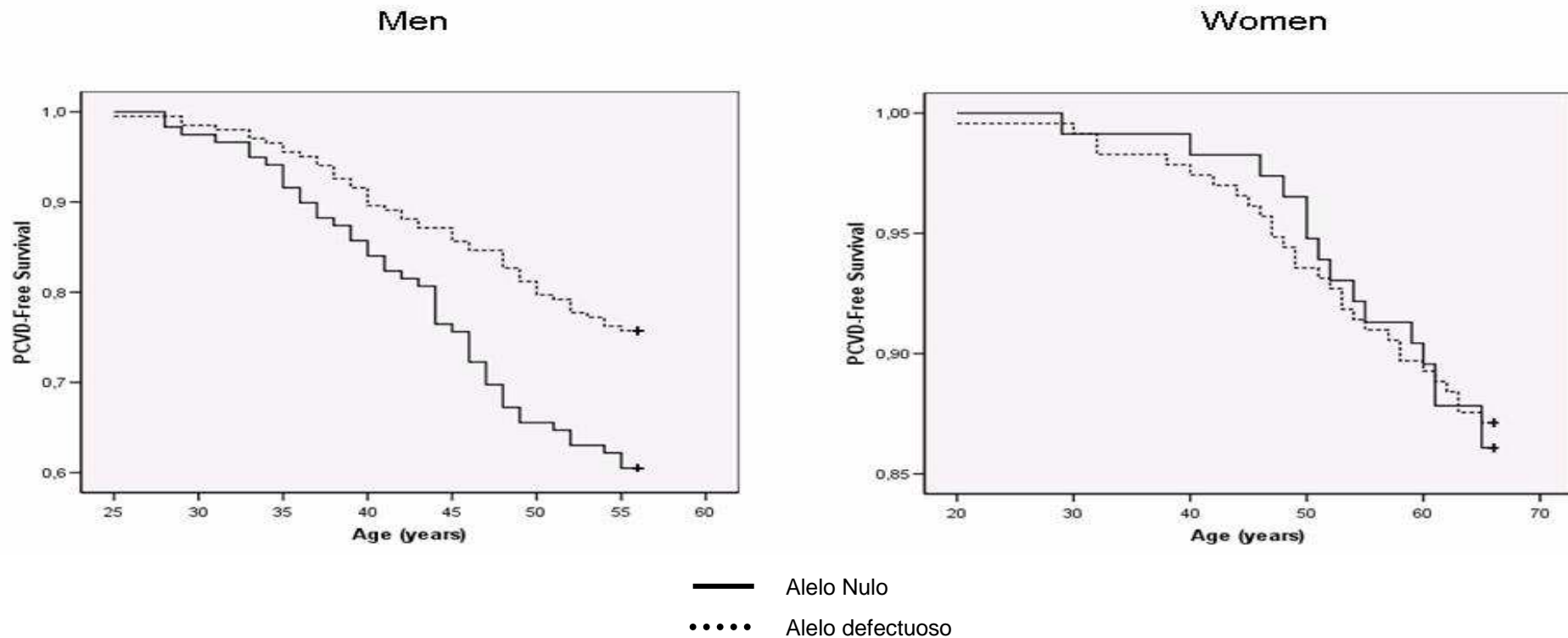


Aproximaciones para el diagnóstico

- **Cribado de la población general**
- **Detección genética en cascada de familiares de un probando confirmado**



Curvas de Kaplan-Meier: Supervivencia libre de episodios CV según tipo de mutación.



Alonso R, et al. Atherosclerosis 2008 (on line)



Características de los pacientes con HF de acuerdo al tipo de mutación.

	Alelo		P
	nulo 248 (35.5%)	defectuoso 452 (65,4%)	
Edad	47.4 ±14.2	46.9 ± 13.9	0.670
Xantomas	28.4%	27.8%	0.866
Enfermedad CV	27.2%	18.2%	0.006
Edad 1er episodio	44.9 ± 9.1	45.2 ± 9.5	0.318
% recurrencia	53.1%	48.1%	0.048
ECVP en familiares	48.3%	35.9%	0.002
c-LDL (mg/dl)	339.6 ± 69.8	330.0 ± 72.3	0.129
CT/c-HDL	8.9 ± 3.3	8.3 ± 2.9	0.046



Diagnóstico genético de HF en España

- Registro Español : 962 casos
- Con Plataforma Lipochip: 3780 casos
- 271 mutaciones funcionales distintas
- Gran heterogeneidad en las mutaciones.
Ninguna está presente en más del 6%
- Particularidades geográficas (Asturias, Galicia..)



Nuevo futuro en el diagnóstico genético de la hipercolesterolemia familiar

1. **Eficaz:** 1 caso índice → 20 familiares → 8 casos nuevos
2. 93 % con medicación después de 1 año
3. Edad media tratamiento: 37 años
4. Actitud positiva (98% participación)
5. Relación entre la mutación, colesterol y riesgo CV
6. Coste-eficacia.



Ventajas del diagnóstico genético

- **Permite detectar casos de expresión fenotípica (clínica) leve – moderada**
 - Xantomas no están presentes en todos los pacientes con HF (< 30%)
 - Identifica a pacientes jóvenes en riesgo
- **Tiene capacidad predictiva**
 - Identifica mutaciones de alto riesgo
- **Mayor implicación del colectivo en intervenciones en salud**
 - Adherencia al tratamiento
 - Adopción de estilos de vida saludables

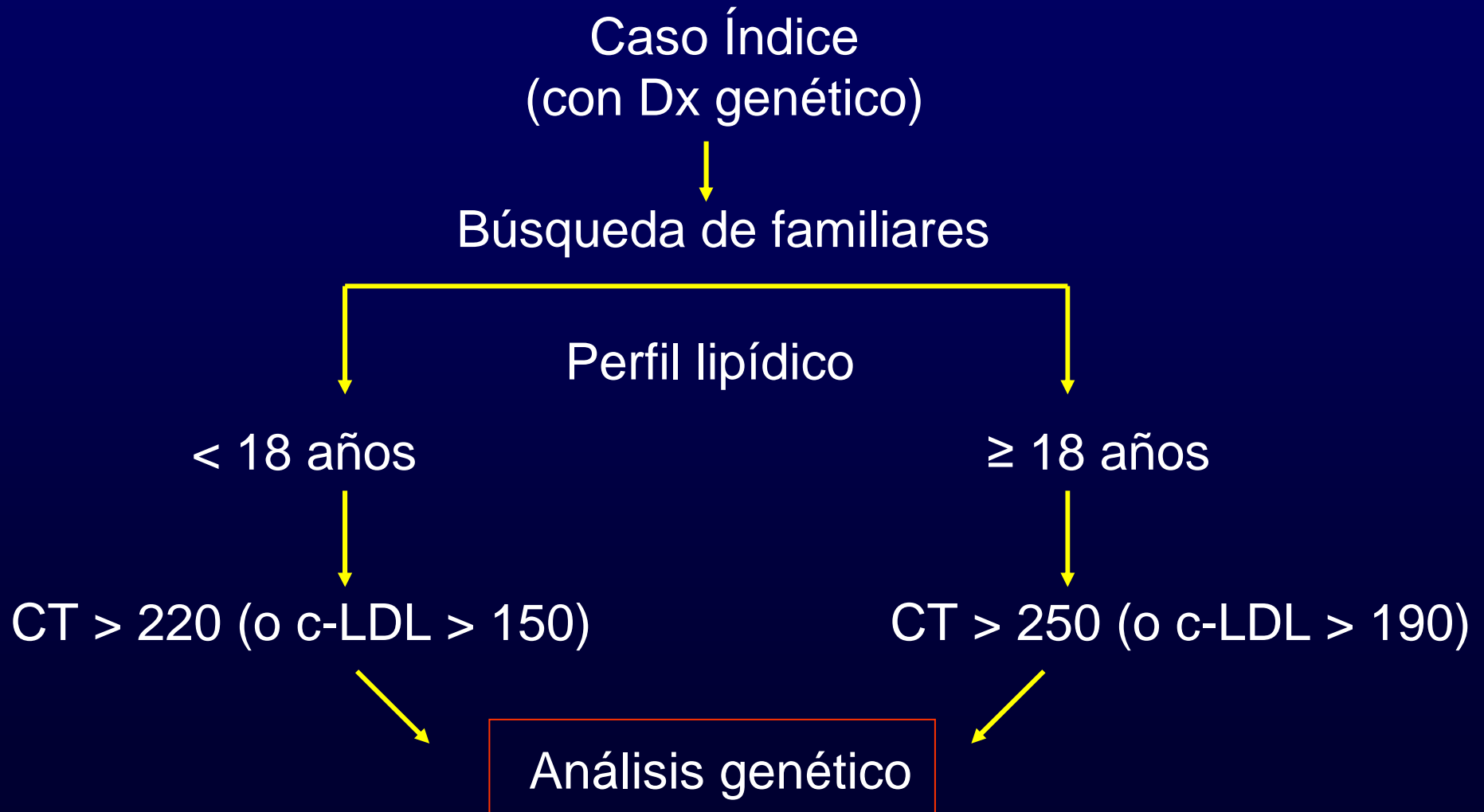


Claves para el diagnóstico de la HF

- Medir perfil lipídico completo (c-LDL elevado)
- Excluir causas secundarias
- Utilizar criterios MedPed sólo para el caso índice.
- Historia clínica personal y familiar de hipercolesterolemia y ECV
- Hacer siempre el árbol familiar
- Búsqueda de arco corneal y xantomas
- Hacer estudio genético si cumple criterios de probabilidad o certeza
- Considerar HF homocigota si colesterol LDL > 500 mg/dL.



Algoritmo para el diagnóstico en cascada familiar de HF





Hiperlipemia Familiar Combinada: Prevalencia y riesgo cardiovascular

Hiperlipemia familiar mas frecuente: 1-2%

- **Hiperlipemia mas frecuente en enfermos coronarios**
 - **20% de enfermos con IAM**
 - **40% de todos los supervivientes de IAM**
- **No diferencias en distribución geográfica**
- **En España:**
 - **400.000-700.000 personas con HFC**
 - **Responsable de 5.200-10.000 infartos/año**



HFC: Genética

- **Marcada agregación familiar**
- **50% de los familiares están afectados**
- **Patrón de herencia: Autosómica dominante**
- **Existencia de un defecto genético principal**
 - **Efecto primario: niveles de TG**
 - **Efecto secundario: niveles de colesterol**
- **Aumento de la síntesis de VLDL-apoB**



HFC: Presentación clínica

- **Presentación Clínica:**
 - Alteraciones lipídicas a partir de la segunda década
 - 50% de los niños presentan alteraciones en la infancia
 - Alta prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina e HTA:
Síndrome Metabólico
 - Alta prevalencia de Diabetes tipo 2: 20-30%
- **Alto riesgo de enfermedad aterosclerótica:**
 - Principalmente coronaria
 - Presentación precoz (40-50 años)
 - Elevado riesgo de aterosclerosis extracoronaria



Síndrome Metabólico vs Hiperlipemia Familiar Combinada

Principales diferencias

HFC

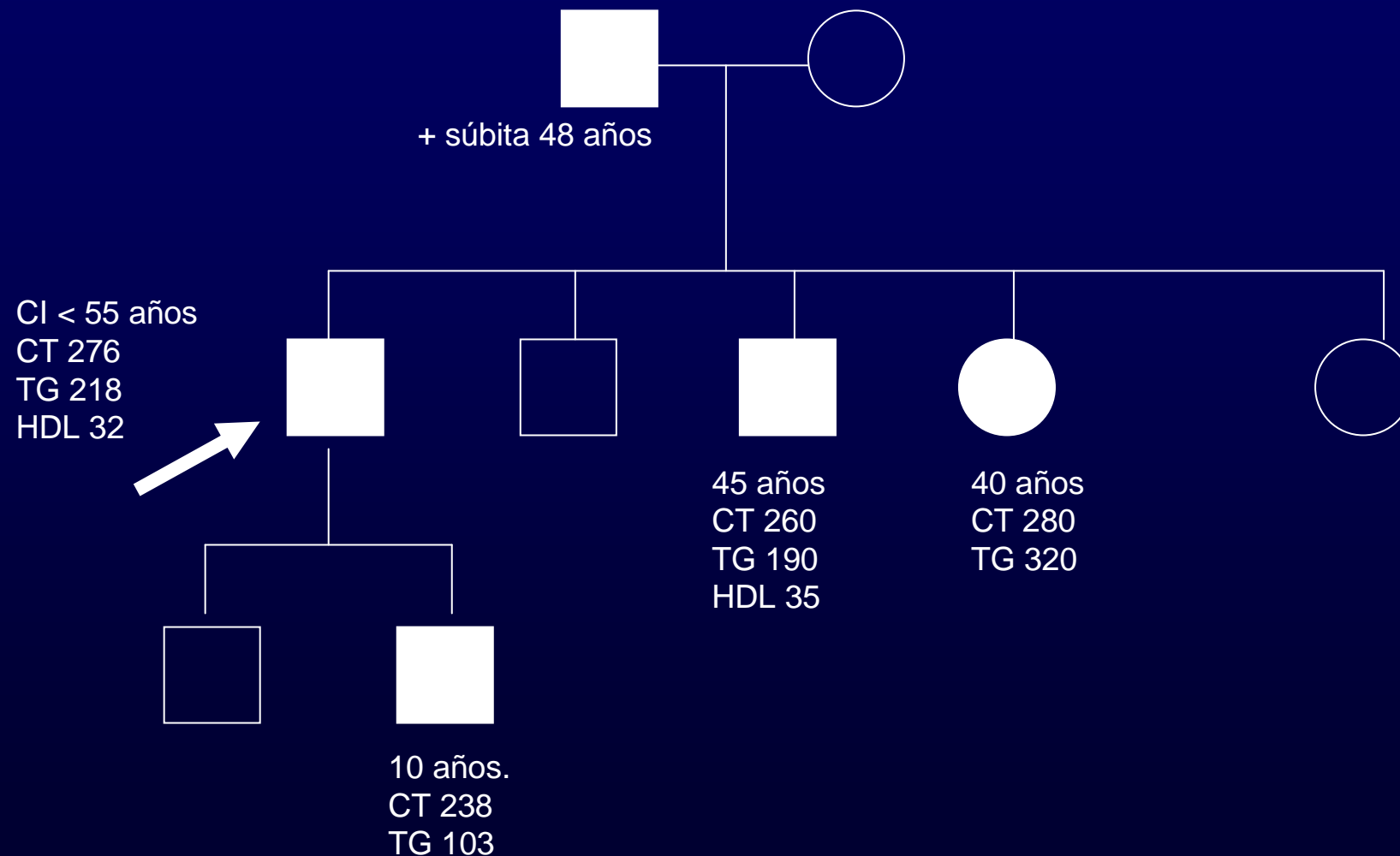
- Hiperapo B, aumento c-LDL
- Fenotipo lipoproteico variable
- 50% familiares afectados
- Manifestaciones clínicas precoces, presencia en la infancia

Síndrome Metabólico

- Apo B y c-LDL normal
- No variación en fenotipo lipidico
- Menos agregación familiar



Hiperlipemia familiar combinada





HFC: Criterios diagn3sticos

Familia afectada:

2 o m1s miembros de primer grado afectados de hiperlipemia: mixta, o combinaciones de fenotipos: II a, II b, IV.

Exclusi3n: presencia de xantomas y CT > 300 mg/dl en dos o m1s miembros de primer grado de la familia



HFC: Criterios diagn3sticos

Persona afectada:

Adultos de familias con HFC:

CT > 240 mg/dl (LDL > 160 mg/dl) y/o TG > 200 mg/dl.

En menores de 20 a1os

CT > 200 mg/dl (LDL > 130 mg/dl) y/o TG > 120 mg/dl.

Exclusi3n: causas secundarias

IMC > 35 Kg/m²

HbA1C > 10%

Hipotiroidismo no controlado (TSH > 5 UI/ml)

Consumo de alcohol > 40g/d



Diagnostico diferencial de las Hipercolesterolemias Genéticas

	HF	HFC	HP
PREVALENCIA (%)	0,2	1-2	3-4
LIPOPROTEINAS	LDL	LDL Y VLDL	LDL
COLESTEROL (mg/dl)	300-600 homocigoto > 600	260-350	280-320
XANTOMAS TENDINOSOS	FREC.	NO	NO
CARDIOPATIA	30 - 55a	45 - 55a	60a
HC. FAMILIAR (%)	50	50	10-20
ASOCIACIÓN CON HTA, DM	NO	SI	SI

HFh, hipercolesterolemia familiar heterocigota. HFC, hiperlipemia familiar combinada. HP, hipercolesterolemia poligénica