



# FRECUENCIA, ASPECTOS CLÍNICOS Y MOLECULARES DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN UNA UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA DE CIUDAD BOLÍVAR, VENEZUELA

Marcos M. Lima-Martínez <sup>1,2</sup>, Mariela Paoli <sup>3</sup>, Alejandra Vázquez-Cárdenas <sup>4</sup>, María Teresa Magaña-Torres <sup>5</sup>, Ornella Guevara <sup>6</sup>, María Carolina Muñoz <sup>1,2</sup>, Ana Medeiros <sup>7,8</sup>, Mafalda Bourbon <sup>7,8</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición. Anexo del Centro Médico Orinoco. Ciudad Bolívar, Venezuela. <sup>2</sup> Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela. <sup>3</sup> Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida, Venezuela. <sup>4</sup> Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara. Guadalajara, México. <sup>5</sup> División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Sierra Mojada No. 800. Col. Independencia. CP 44340. Guadalajara, Jalisco. México. <sup>6</sup> Departamento de Medicina. Hospital Universitario Ruíz y Páez. Ciudad Bolívar, Venezuela. <sup>7</sup> Unidad I&D, Grupo de Investigación Cardiovascular, Departamento de Promoción de Salud y Enfermedades no Transmisibles, Instituto Nacional de Salud Doctor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal. <sup>8</sup> Universidad de Lisboa, Facultad de Ciencias, Instituto de Ciencias BiolSI, Campo Grande, Lisboa, Portugal.

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir la frecuencia, los aspectos clínicos, bioquímicos y moleculares de la hipercolesterolemia familiar (HF) en sujetos que acuden a una unidad de endocrinología.

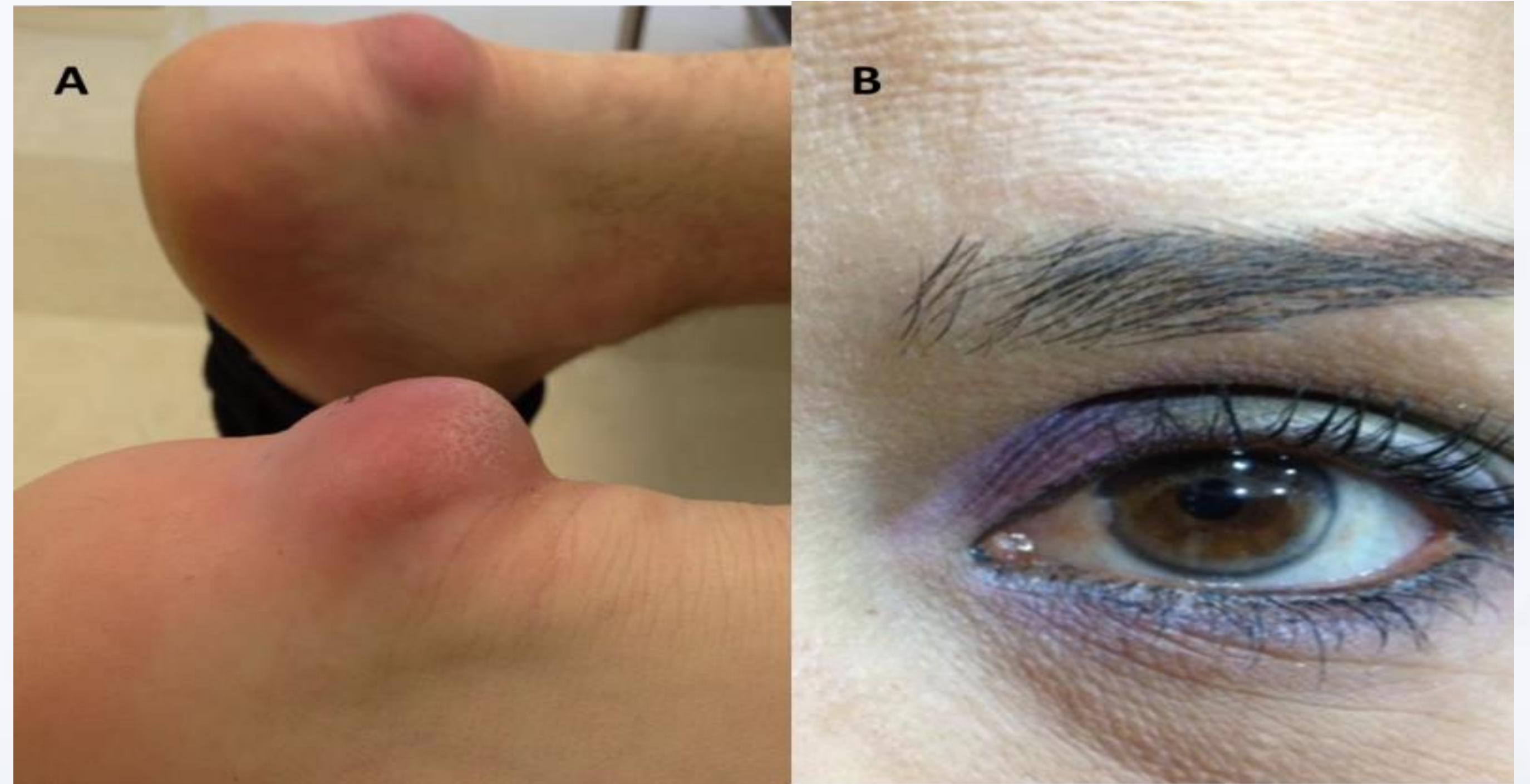
**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo en el que se evaluaron 3140 sujetos que fueron atendidos en la Unidad de Endocrinología del Centro Médico Orinoco en Ciudad Bolívar-Venezuela, desde el 7 de Enero del 2013 al 9 de Diciembre del 2016. Los casos índice fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda. Se midieron lípidos plasmáticos. El análisis molecular se realizó por medio de secuenciación de ADN de los genes *LDLR* y *APOB*.

**Resultados:** De los 3140 sujetos evaluados, 10 (0,32%) tuvieron características clínicas y bioquímicas compatibles con HF. Todos, excepto uno, eran de sexo femenino. Tres pacientes tuvieron antecedente familiares en primer grado de enfermedad coronaria prematura y ninguno antecedente personal de esta patología. Tres pacientes tuvieron obesidad, tres hipertensión arterial y ninguno fue diabético. Tres pacientes presentaban xantomas tendinosos y solo uno arco corneal. Los valores de LDL-c oscilaron entre 191 y 486 mg/dL. Solo dos recibían tratamiento con estatinas. En cuatro pacientes se identificó la causa genética de la HF, tres de ellos por mutaciones en el gen *LDLR* y uno por mutación en el exón 26 del gen *APOB*.

**Conclusión:** Aproximadamente 1 de cada 314 personas que acuden a consulta en esta unidad de endocrinología presentan HF. Las mutaciones en el gen *LDLR* son las principales causantes de HF en este grupo de pacientes.

**Palabras Clave:** Hipercolesterolemia familiar, Endocrinología, Colesterol, Xantomas, Venezuela.

En la Figura 1 se muestran los xantomas tendinosos del tendón de Aquiles en la paciente 2 de 56 años de edad y el arco corneal en la paciente 10, de 38 años de edad.



**Figura 1. Signos clínicos de hipercolesterolemia familiar. A) Xantomas en el tendón de Aquiles en paciente femenino de 56 años de edad. B) Arco corneal en paciente femenino de 38 años de edad.**

## INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) (OMIM 143890) es el trastorno genético más frecuente asociado con enfermedad coronaria prematura, debido a elevadas concentraciones de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL-c)<sup>1</sup>.

Se transmite de forma autosómica dominante y se produce principalmente por mutaciones en el gen del receptor de LDL-c (*LDLR*), y menos frecuentemente por mutaciones en los genes de la apolipoproteína B (*APOB*) y de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*)<sup>2,3</sup>.

En Latinoamérica se desconoce la prevalencia de HF y particularmente en Venezuela no existen estudios previos que hayan evaluado la frecuencia de esta patología ni las características clínicas de los sujetos afectados<sup>4</sup>.

El objetivo de este estudio es describir la frecuencia, los aspectos clínicos y bioquímicos de la HF en sujetos que acuden a una unidad de endocrinología en Ciudad Bolívar, Venezuela, así como caracterizar las mutaciones capaces de producir HF en este grupo de pacientes

## METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo.

Muestra: 3140 sujetos que fueron atendidos en la Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición del Centro Médico Orinoco en Ciudad Bolívar - Venezuela, desde el 7 de Enero del 2013 al 9 de Diciembre del 2016. Los casos índice con sospecha clínica y bioquímica de HF fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda (RCLH). En el análisis molecular se incluyeron pacientes que obtuvieron una puntuación  $\geq 6$  puntos como recomienda la Sociedad Europea de Aterosclerosis<sup>5</sup>.

Procedimientos: En los sujetos con sospecha de HF se evaluaron los tendones a fin de identificar la presencia o no de xantomas y se observó la periferia del iris para valorar la existencia de arco corneal. Se determinaron lípidos plasmáticos. El análisis molecular se realizó por medio de secuenciación de ADN de los genes *LDLR* y *APOB*.

## RESULTADOS

En este trabajo se estudiaron 3140 sujetos que asistieron a la unidad de endocrinología, de los cuales 10 (0,32%) tuvieron características clínicas y bioquímicas compatibles con HF.

En la tabla 2 se presentan los datos clínicos de los 10 pacientes, cuyas edades estuvieron comprendidas entre los 18 y los 57 años. Todos, excepto uno, eran de sexo femenino. Tres pacientes tuvieron antecedente de algún familiar en primer grado con enfermedad coronaria prematura y ninguno comunicó antecedente personal de esta patología, ni de enfermedad arterial periférica o cerebrovascular. Con respecto a las comorbilidades, tres pacientes tuvieron obesidad, tres hipertensión arterial primaria y ninguno fue diabético. En relación a signos clínicos patognomónicos de HF, tres pacientes presentaban xantomas tendinosos y solo uno arco corneal.

**Tabla 2. Datos clínicos de los pacientes con hipercolesterolemia familiar**

Casos	Edad (años)	Sexo	Enfermedad Coronaria Familiar	Obesidad	Hipertensión Arterial	Xantomas Tendinosos	Arco Corneal	Puntaje RCLH
1	18	Femenino	No	No	No	No	No	7
2	56	Femenino	No	No	No	Si	No	11
3	32	Femenino	No	No	No	No	No	9
4	49	Femenino	Si	No	No	Si	No	9
5	53	Femenino	No	Si	Si	No	No	6
6	12	Femenino	No	No	No	Si	No	9
7	57	Masculino	Si	No	Si	No	No	6
8	56	Femenino	No	Si	No	No	No	6
9	53	Femenino	No	No	Si	No	No	6
10	38	Femenino	Si	Si	No	No	Si	10

RCLH: Red de clínicas de lípidos de Holanda

En la tabla 3 se muestran los valores de los lípidos y las mutaciones encontradas en los genes *LDLR* y *APOB* en los 10 pacientes con HF. A pesar de que dos pacientes estaban recibiendo tratamiento con estatinas, solo uno de ellos (N° 4) presentó niveles aceptables de LDL-c (114 mg/dL). El resto de los pacientes tuvieron valores claramente elevados de LDL-c, los cuales oscilaron entre 191 y 486 mg/dL. La mayoría de los pacientes mostraron valores normales de triglicéridos y de HDL-c. En cuatro pacientes se identificó la causa genética de la HF, tres de ellos por mutaciones en el gen *LDLR* y uno por mutación en el exón 26 del gen *APOB*. En la paciente N° 2 se identificó una variante no patogénica en estudios funcionales, aunque siempre ha sido detectada en pacientes con HF. Dos casos índice sin el antecedente de parentesco, presentaron la misma mutación en el exón 14.

**Tabla 3. Perfil de lípidos y mutaciones en los genes *LDLR* y *APOB* en pacientes con hipercolesterolemia familiar.**

Casos	TG (mg/dL)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	GEN	Exón	MUTACIÓN
1	73	322	57	251	LDLR	14	c.1999T>C (p.Cys667Arg)
2	147	382	56	296	LDLR	5	c.769C>T (p.Arg257Trp) **
3	41	579	85	486			
4*	82	177	47	114	APOB	26	c.10679A>G (p.Tyr3560Cys)
5	115	299	39	237			
6	104	289	53	215	LDLR	3	c.241C>T (p.Arg81Cys)
7	114	259	38	198			
8	110	329	57	251			
9	191	273	41	193			
10*	104	251	39	191	LDLR	14	c.1999T>C (p.Cys667Arg)

\* Bajo tratamiento con estatinas en el momento de la toma de muestra.

\*\* Variante no patogénica en estudios funcionales, aunque siempre ha sido detectada en pacientes con hipercolesterolemia familiar.

*APOB*: gen de la apolipoproteína B; *CT*: colesterol total; *HDL-C*: colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad; *LDL-c*: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad; *LDLR*: gen del receptor de lipoproteína de baja densidad; *TG*: triglicéridos.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, la HF es un problema de salud pública mundial, tanto por su frecuencia como por la gravedad de sus consecuencias. En esta Unidad de Endocrinología de Ciudad Bolívar – Venezuela se encontró una frecuencia de HF de 1 por cada 314 pacientes, lo cual sugiere que existe un subregistro importante de esta enfermedad. Las mutaciones que afectan al gen *LDLR* son las principales causantes de HF en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969; 2: 1380-2.
- 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.
- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J* 2016; 37: 1384-94.
- Mehta R, Zubirán R, Martagón AJ, Vazquez-Cárdenas A, Segura-Kato Y, Tusié-Luna MT. The panorama of familial hypercholesterolemia in Latin America: a systematic review. *J Lipid Res* 2016; 57: 2115-29.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478-90a.