

Diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar. Un paso adelante

F. Civeira^a y M. Pocovi^b

^aLaboratorio de Investigación Molecular. Unidad de Lipidos. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet.

^bDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Facultad de Ciencias. Universidad de Zaragoza.

La hipercolesterolemia familiar (HF) monogénica es una enfermedad extraordinariamente importante por su elevada frecuencia (de forma aproximada, uno de cada 500 sujetos la padecen), y por el elevado riesgo de enfermedad coronaria que confiere a los pacientes¹. En España, el 55% de los varones afectados de HF heterozigota han desarrollado alguna manifestación de cardiopatía isquémica antes de los 60 años de edad. Las mujeres presentan frecuencias semejantes pero, tal como ocurre en la población general, las manifestaciones suelen presentarse, como media, una década más tarde que en los varones². Estas frecuencias son semejantes a las descritas en otras poblaciones occidentales^{1,3}, por lo que la “paradoja mediterránea” que confiere cierta resistencia a algunos factores de riesgo tradicionales, podría tener un umbral, y no parece aplicarse en aquellos sujetos con cifras de cLDL muy elevadas, como ocurre en la HF.

El grave riesgo cardiovascular asociado a la HF exige del sistema sanitario un diagnóstico precoz y seguro que ponga en marcha las medidas preventivas de las que, afortunadamente, hoy disponemos con los diferentes tratamientos hipolipemiantes, sobre todo con el uso de los inhibidores de la HMG CoA reductasa.

De forma habitual, el diagnóstico de la HF se ha realizado con criterios exclusivamente clínicos, en función de las concentraciones de cLDL del paciente, la presentación familiar con patrón de segregación autosómico dominante de la hipercolesterolemia y la presencia de enfermedad coronaria prematura y xantomas tendinosos. Estos criterios

clínicos de diagnóstico han sido recientemente revisados y actualizados por el programa MedPed (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death, “conseguir diagnóstico precoz para evitar mortalidad prematura”), promovido por la Organización Mundial de la Salud⁴.

Los procedimientos diagnósticos bioquímicos, basados en la medición de la actividad del receptor LDL en diferentes grupos celulares, como los linfocitos⁵ o los moleculares, que caracterizan las mutaciones en el gen del receptor LDL⁶, se han restringido a pocos laboratorios en el mundo y con función preferentemente investigadora. Sin embargo, el avance metodológico que la ciencia pone en manos de la medicina hace que procedimientos diagnósticos sólo imaginables para centros muy especializados puedan empezar a plantearse como de uso clínico sistemático. Por ejemplo, con las técnicas de miniaturización aplicadas en los biochips, el diagnóstico genético puede llegar a simplificarse enormemente; si se llegan a conocer las bases genéticas de la HF en nuestro medio, se podrá disponer de la información molecular del receptor LDL de los pacientes de forma sencilla y rápida, e incorporarla como una herramienta más en el manejo clínico habitual de los mismos. En el momento actual, muchos grupos en España, la mayor parte de ellos miembros activos de la Sociedad Española de Aterosclerosis, están trabajando en un proyecto promovido por la Fundación Española de Hipercolesterolemia Familiar para el desarrollo de un biochip que permita el diagnóstico genético rápido y preciso de la HF en nuestro país. En un futuro próximo este proyecto puede ser una realidad de la que podremos disponer en nuestros centros de trabajo.

Del mismo modo, el diagnóstico bioquímico funcional de la repercusión que una determinada mutación en el receptor LDL ejerce sobre el metabolismo intracelular del colesterol se ha ido simplificando y mejorando enormemente su rentabilidad clínica. En el presente número de CLÍNICA E INVESTIGACIONES EN ARTERIOSCLEROSIS

Palabras clave:

Hipercolesterolemia familiar. Diagnóstico molecular. Tratamiento.

Correspondencia: Dr. F. Civeira.
Correo electrónico: civeira@posta.unizac.es

TIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS, Y. Suárez y M.A. Lassunción nos presentan dos procedimientos para la caracterización bioquímica del receptor LDL que permiten un diagnóstico no sólo de la HF sino del grado de repercusión funcional que la enfermedad produce⁶. A mi entender, ambas técnicas –especialmente la técnica basada en la captación de LDL marcadas con un compuesto fluorescente, evitando de este modo el uso de isótopos radiactivos, y su medición rápida y precisa por citometría de flujo– permiten su incorporación de forma rápida al arsenal diagnóstico de nuestro centro de trabajo.

¿Ha llegado el momento de incorporar el diagnóstico molecular y bioquímico en el manejo clínico de nuestros pacientes afectados de HF? ¿Qué pueden aportar a nuestro diagnóstico clínico tradicional? ¿Puede nuestro país abordar estas técnicas?

Si nuestro objetivo clínico se limita al diagnóstico de la enfermedad, es decir, si el sujeto padece o no una HF, la respuesta a estas preguntas posiblemente sería discutible. El diagnóstico clínico con los criterios actuales es bastante preciso si se tiene una buena información familiar, e incluso en poblaciones con cifras medias de cLDL más elevadas que la nuestra el porcentaje de errores es pequeño y limitado a niños o personas muy jóvenes, en quienes el tratamiento pudiera demorarse⁷. Además, los criterios diagnósticos que manejamos pueden mejorarse, por lo que todavía pueden aumentar su sensibilidad y especificidad. Estas técnicas quedarían entonces limitadas para aquellos casos, nada despreciables, de sujetos con fenotipos dudosos, muchas veces en la frontera clínica de la hiperlipemia familiar combinada.

Pero nuestro objetivo no puede ser “sólo” el diagnóstico nosológico. Debemos dar un paso hacia delante. En una enfermedad como la HF donde el riesgo vital es tan alto, donde todavía desconocemos la mayor parte de los mecanismos que explican el fenotipo final de nuestros pacientes, donde, por ejemplo, nos encontramos con familias con sujetos fallecidos a los 30 años mientras otros logran supervivencias normales, o donde encontramos respuestas terapéuticas muy variadas sin tener respuesta para ello, no podemos limitarnos a seguir haciendo la medicina de décadas atrás. Los procedimientos diagnósticos basados en el estudio molecular del receptor LDL y bioquímicos funcionales de su actividad aportan un diagnóstico inequívoco de certeza, muy importante en algunos casos, pero también, y de forma trascendental, nos ayudan a conocer el fenotipo del enfermo y, por tanto, a modificar nuestra actitud terapéutica⁷⁻⁹.

La actitud clínica en la HF podría llevar el siguiente esquema de actuación:

1. Sospecha diagnóstica por datos lipídicos y familiares.
2. Confirmación de diagnóstico de certeza por detección de la mutación en la receptor LDL.
3. Análisis funcional de la gravedad de la mutación por procedimientos bioquímicos.
4. Detección de la arteriosclerosis subclínica por procedimientos como la ergometría o la ecografía carotídea.
5. Estratificación del riesgo en función de factores de riesgo clásicos, información del receptor LDL y arteriosclerosis subclínica.
6. Tratamiento individualizado de nuestros pacientes.

En España se han dado pasos muy importantes en los últimos años acerca del tratamiento clínico de la HF. Sin ningún eufemismo, la investigación sobre HF en nuestro país se ha colocado en primera línea a nivel internacional. Tenemos los grupos de investigación, los profesionales sanitarios, la estructura asistencial y las organizaciones de apoyo necesarios para liderar a nivel mundial el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con HF. Debemos dar un paso adelante en la medicina del nuevo milenio; los enfermos con HF van a beneficiarse de ello.

Bibliografía

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1995; p. 1981-2030.
2. Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, De la Cruz JJ, Pocoví M, et al. Hipercolesterolemia familiar heterozigota en España. Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados [en prensa]. *Med Clin (Barc)* 2002.
3. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999;142:105-15.
4. WHO. Human Genetics Program. *Familial hypercholesterolaemia, a global perspective*. Ginebra: WHO, 1999.
5. Schmitz G, Bruning T, Kovacs E, Barlage S. Fluorescent flow cytometry of human leukocytes in the detection of LDL receptor defects in the differential diagnosis of hipercolesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1053-65.
6. Heath KE, Gahan M, Whittall RA, Humphries SE. Low-density lipoprotein receptor gene (LDLR) world-wide website in familial hypercholesterolemia: update, new features and mutation analysis. *Atherosclerosis* 2001;154:243-6.
7. Koivisto PV, Koivisto UM, Miettinen TA, Kontula K. Diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia. DNA analysis complements clinical examination and analysis of serum lipids levels. *Arterioscler Thromb* 1992;12:584-95.
8. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Pritchard PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1991;11(2):290-7.
9. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Paola Lombardi M, Havekes LM, Frants RR, Kastelein JJ, et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 2000;149:421-5.