

# Manifestaciones clínicas de la hipercolesterolemia familiar heterozigota en España. Estudio de 301 casos de la zona centro y norte

Carmen Garcés<sup>a</sup>, Fernando Rodríguez Artalejo<sup>b</sup>, Adalberto Serrano<sup>c</sup>, José González Bonillo<sup>d</sup>, Fatima Almagro<sup>e</sup>, Juan Antonio Garrido<sup>f</sup>, Manuel Zúñiga<sup>g</sup> y Manuel de Oya<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Lípidos Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>b</sup>Departamento de Medicina y Salud Pública. Universidad del País Vasco.

<sup>c</sup>Centro de Salud. Portugalete. Vizcaya. <sup>d</sup>Centro Salud Santo Grial. Huesca.

<sup>e</sup>Hospital de Guipúzcoa. San Sebastián. <sup>f</sup>Hospital Arquitecto Marcide. El Ferrol.

<sup>g</sup>Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

**FUNDAMENTO:** Caracterizar las manifestaciones clínicas de la hipercolesterolemia familiar (HF) en España

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Serie de 301 casos con HF procedentes del centro y norte de España. **RESULTADOS:** Con un colesterol medio (DE) de 346 (58) mg/dl sólo el 7,6% de los casos presenta xantomas y el 20% cardiopatía isquémica (CI). En el 51% existe el antecedente familiar de CI.

**CONCLUSIONES:** En desacuerdo con la bibliografía internacional, los xantomas son muy infrecuentes en la HF en España, por lo que la sospecha del diagnóstico debe basarse en otras manifestaciones. La elevada presencia del antecedente familiar de CI convierte este aspecto en un marcador útil para el diagnóstico y la prevención.

*Palabras clave:* Hipercolesterolemia familiar heterozigota; Xantomas.

Clinical manifestations of heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Report of 301 cases from the central and northern areas

**RATIONALE:** To characterize clinical manifestations of familial hypercholesterolemia (FH) in Spain.

**PATIENTS AND METHODS:** A group of 301 cases of FH from central and north regions of Spain. **RESULTS:** With a mean (SD) cholesterol level of 346 (58) mg/dl, only 7.6% of the patients have xanthomas and 20% ischaemic heart disease. 51% have a familial history of ischaemic heart disease.

**CONCLUSIONS:** Different from the results of literature, xanthomas are very infrequent in FH in Spain, so diagnosis should be suspected from other data. The high prevalence of familial history of ischaemic heart disease supports the usefulness of this feature as a marker for diagnosis and prevention.

Med Clin (Barc) 2000; 114: 50-51

Correspondencia: Prof. M. de Oya.  
Unidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos 2. 280040 Madrid.  
Correo electrónico: moya@fjd.es

Recibido el 2-11-1999; aceptado para su publicación el 12-11-1999.

La hipercolesterolemia familiar (HF) heterozigota es la enfermedad monogénica más frecuente, que afecta a una de cada 500 personas<sup>1,2</sup>. Se estima que en España hay aproximadamente 80.000 enfermos que la padecen. La HF está causada por una defecto en el gen del receptor que reconoce e internaliza las lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>2</sup>. Como consecuencia de ello se produce una elevación del colesterol LDL (cLDL), que puede depositarse en vasos y tejidos. Sus principales manifestaciones clínicas son los xantomas, el arco corneal y la cardiopatía isquémica (CI) de aparición precoz<sup>1,2</sup>.

El diagnóstico etiológico de la HF requiere demostrar la alteración genética en los sujetos. Sin embargo, la existencia de más de 500 defectos diferentes del gen y los altos costes de la prueba hacen que todavía sólo se realice con fines de investigación<sup>3</sup>. El diagnóstico clínico se ha basado, hasta ahora, en la presencia de hipercolesterolemia sin hipertrigliceridemia heredada de forma autosómica dominante, en la existencia de afectación cardiovascular, en la presencia de xantomas y en la expresión infantil de la enfermedad. En países anglosajones y escandinavos la presencia de xantomas alcanza al 75% de los casos, por lo que estas acumulaciones de colesterol se consideran muy indicativas de HF, y en la práctica clínica habitual generan la sospecha del diagnóstico<sup>4</sup>.

En España, por el contrario, se han publicado recientemente datos sobre la escasa frecuencia de xantomas en enfermos de HF<sup>5</sup>. Sin embargo, el hallazgo no formaba parte de las hipótesis del estudio. Por otro lado, el hallazgo puede ser relevante, pues dificulta el diagnóstico clínico de una enfermedad relativamente frecuente, de carácter grave y para la que existen tratamientos eficaces de control de la colesterolemia. Por ello, el objetivo de este trabajo consiste en definir las características bioquímicas y clínicas, en

especial la presencia de xantomas, en una serie de 301 enfermos con HF, la más numerosa estudiada hasta ahora en España y procedente de varias regiones del país (centro y norte).

## Pacientes y métodos

Los pacientes se han reclutado utilizando criterios similares a los de Sundberg e Illingworth<sup>6</sup>, valores de colesterol total > 300 mg/dl y de triglicéridos < 250 mg/dl presentes en el paciente y, al menos, en un familiar de primer grado con el mismo perfil lipídico. En total se han estudiado 301 enfermos, 161 mujeres y 140 varones, con una edad media (DE) de 48 (15,8) años. Como el objetivo de estudio era analizar las manifestaciones clínicas de la enfermedad, se han incluido todos los miembros de la familia que acudían a la consulta y cumplían los requisitos previamente descritos, de modo que 8 familias aportaron 4 sujetos, 8 familias aportaron 3 sujetos, 14 familias aportaron 2 sujetos y los 217 pacientes restantes pertenecían a diferentes familias. Las familias de estudio procedían de 6 Unidades de Lípidos localizadas en la zona centro y norte de nuestro país (Portugalete, Huesca, San Sebastián, El Ferrol, Santander y Madrid).

En todos los pacientes se recogió información sobre antecedentes familiares y personales de CI. En la primera visita se determinó, mediante exploración física, la presencia de arco corneal, xantomas y xantelmas, y se realizó una analítica para determinar el perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos totales, colesterol transportado por la lipoproteínas de alta densidad [cHDL] y colesterol transportado en lipoproteínas de baja densidad [cLDL]) en el momento en que se efectuó el diagnóstico.

## Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS. Para la comparación de las medias se utilizó la prueba de la t de Student.

## Resultados

La tabla 1 resume las principales características demográficas, bioquímicas y clínicas de los sujetos del estudio. La media (DE) de colesterol del grupo total es de 346 (58,5) mg/dl con un cHDL de 53,4 (13,4) mg/dl. Al separar por sexos destaca un cHDL más elevado en mujeres que en varones (55,8 frente a 50,8 mg/dl, p < 0,003). Clínicamente el rasgo más significativo de la serie es la baja frecuencia de

TABLA 1

**Características demográficas, bioquímicas y clínicas de la serie de pacientes con hipercolesterolemia familiar**

	Total (n = 301)	Varones (n = 140)	Mujeres (n = 161)
Edad (años)	48,0 (15,8)	46,1 (4,7)	49,7 (16,4)
Colesterol total (mg/dl)	346,3 (58,5)	346,6 (53,5)	346,2 (62,4)
Triglicéridos (mg/dl)	135,4 (69,1)	149,2 (73,8)	123 (62,3)
cLDL (mg/dl)	249,8 (64,5)	249,7 (57,5)	249,9 (70,2)
cHDL (mg/dl)	53,4 (13,4)	50,8 (12,1)	55,8 (14,1)
Xantomas	23 (7,6)	13 (9,3)	10 (6,2)
Xantelasmás	18 (5,9)	5 (3,6)	13 (8,1)
Arco corneal	60 (19,9)	35 (25,7)	25 (15,5)
Cardiopatía isquémica	60 (19,9)	42 (29,2)	18 (11,1)
Antecedentes familiares de CI	153 (50,8)	70 (50,0)	83 (51,5)

Valores lipídicos y edad expresados como media (DE); en las variables: xantomas, xantelasmás, arco corneal, CI y antecedentes familiares de CI se indica el número de casos y entre paréntesis el porcentaje; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; CI: cardiopatía isquémica.

TABLA 2

**Valores de colesterol total, cHDL y cLDL según las manifestaciones clínicas y los depósitos lipídicos**

		CT (mg/dl)	p	cHDL (mg/dl)	p	cLDL (mg/dl)	p
Historia personal de CI	Sí 57	377 (65)	0,0001	49 (12)	0,016	290 (74)	0,0001
	No 235	337 (55)		54 (13)		245 (61)	
Historia familiar de CI	Sí 149	357 (63)	0,001	51 (12)	0,088	270 (67)	0,0001
	No 134	334 (54)		54 (14)		236 (63)	
Xantomas	Sí 23	400 (68)	0,0001	48 (15)	0,099	316 (87)	0,0001
	No 270	341 (56)		53 (13)		248 (61)	
Xantelasmás	Sí 18	352 (54)	0,626	54 (11)	0,770	244 (46)	0,595
	No 277	345 (59)		53 (13)		254 (67)	
Arco corneal	Sí 57	363 (75)	0,011	52 (13)	0,507	269 (87)	0,075
	No 238	341 (54)		54 (13)		249 (158)	

Valores expresados como media (DE); el test estadístico empleado fue la t de Student; CT: colesterol total; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CI: cardiopatía isquémica.

xantomas, presentes en un 7,6% de los sujetos. La CI se presenta en el 20% de los sujetos. El antecedente familiar de CI existe en el 51% de los enfermos estudiados.

En la tabla 2 se presentan los valores lipídicos según las diferentes características clínicas. Los enfermos con historia de CI tienen el colesterol total más elevado (377 frente a 337 mg/dl; p < 0,0001), y el cHDL más bajo (49 frente a 54 mg/dl; p < 0,01) que los enfermos sin este antecedente. Los enfermos con xantomas tienen mayor colesterol que los que no presentan este depósito (400 frente a 341 mg/dl; p < 0,0001).

## Discusión

Nuestros resultados confirman y amplían los de estudios previos<sup>4</sup> y sugieren que, en la actualidad, los xantomas son infrecuentes en los enfermos con HF en España. La frecuencia de esta característica es menor que en otras series españolas de enfermos con HF<sup>5,7</sup>.

Estos resultados pueden deberse a factores artificiales y reales. Entre los primeros, está la calidad del diagnóstico clínico de la HF. Sin embargo, hay evidencias de que los criterios clínicos presentan sólo un 2% de falsos negativos y un 7% de falsos positivos cuando se comparan con el diagnóstico genético<sup>4</sup>. Entre los factores reales se encuentra la relativamente baja tasa de colesterolemia de nuestra serie con respecto a las anglosajonas, al tratarse de un grupo de enfermos de edad media joven, y dado que entre los criterios de inclusión no figuraba la existencia de xantomas. Estos mismos factores podrían explicar también la baja frecuencia de CI en nuestra serie, a diferencia de otras de origen principalmente anglosajón y escandinavo<sup>4</sup>. En este sentido no se debe olvidar que la HF presenta una gran variación en la expresión fenotípica<sup>8</sup>. La edad, la dieta, el cHDL, la hipertensión arterial, el tabaco y muchos otros factores de riesgo matizan la proteiforme expresión de la CI en este frecuente desorden monogénico.

Las concentraciones de colesterol de esta serie son similares a otras recientes descritas en nuestra zona<sup>5,7</sup> y claramente inferiores a las de Balaguer<sup>9</sup> y otros autores no españoles<sup>10</sup>. En la serie comprobamos el aumento de colesterol total y el descenso de cHDL en los enfermos con CI, así como que la existencia de xantomas también se acompaña de concentraciones más elevadas de colesterol total. En nuestro medio, ante la sospecha de una HF habrá que valorar, en primer lugar, los lípidos y su transmisión familiar y, en segundo lugar, el antecedente personal y familiar de CI. El mapa genético continúa siendo la herramienta más útil en una consulta de lípidos, constituyendo, además, una buena estrategia de prevención cardiovascular en sujetos de alto riesgo, al permitir detectar familiares afectados. Aunque se deben buscar los depósitos lipídicos, queda claro que, al menos en nuestro país, tienen cada vez menos valor para el diagnóstico clínico de la HF.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dammerman M, Breslow JL. Genetic basis of lipoprotein disorders. Circulation 1995; 91: 505-512.
2. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic basis of inherited disease (7.<sup>a</sup> ed.). Nueva York: McGraw-Hill, 1995; 1981-2030.
3. Schuster H, Luft FC. Clinical criteria versus DNA diagnosis in heterozygous familial hypercholesterolemia. Is molecular diagnosis superior to clinical diagnosis? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 331-332.
4. Vuorio AF, Turtola H, Piihlähti KM, Repo P, Kaninen T, Kontula K. Familial hypercholesterolemia in the Finnish North Karelia. A molecular, clinical, and genealogical study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3127-3138.
5. Alonso-Villaverde CA, Sardá P, Vallbé JC, Heras M, Pérez-Jiménez F, Pedro-Botet JC et al. Manifestaciones clínicas de la hipercolesterolemia familiar en una población mediterránea. Med Clin (Barc) 1999; 113: 521-525.
6. Sundberg EE, Illingworth DR. Effect of hypolipidemic therapy on cholesterol homeostasis in freshly isolated mononuclear cells patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 7631-7635.
7. De Oya M, Nuño J, Azpeitia AG, Villasante JG. Familial hypercholesterolemia: mechanism of inheritance. Diabetes & Metabolism 1980; 6: 181-188.
8. Hoeg JM. Homozygous familial hypercholesterolemia: a paradigm for phenotypic variation. Am J Cardiol 1993; 72: D11-D14.
9. Balaguer I, Duarte G. Hipercolesterolemia familiar xantomatosas y cardiopatía isquémica. CVR & R 1981; 2: 266-271.
10. Schrott HG, Goldstein JL, Hazzard WR, McGoodwin MM, Motulsky AG. Familial hypercholesterolemia in a large kindred. Evidence for a monogenic mechanism. Ann Intern Med 1972; 76: 711-720.