

---

**REPORTE DE CASO**


---

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63503>

## Caracterización clínica y molecular en hipercolesterolemia familiar homocigota

*Clinical and molecular characterization in homozygous familial hypercholesterolemia*

Recibido: 29/03/2017. Aceptado: 27/06/2017.

Erika Andrea Rincón<sup>1</sup> • Juan Esteban Gómez<sup>1</sup> • Harry Mauricio Pachajoa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Fundación Valle del Lili - Servicio de Cardiología - Santiago de Cali - Colombia.

<sup>2</sup> Universidad ICESI - Facultad de Ciencias de la Salud - Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER) - Santiago de Cali - Colombia.

Correspondencia: Harry Mauricio Pachajoa. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI. Calle 18 No. 122-135, bloque L, piso 5. Teléfono: +57 2 5552334, ext.: 8075. Cali. Colombia. Correo electrónico: [hmpachajoa@icesi.edu.co](mailto:hmpachajoa@icesi.edu.co).

### | Resumen |

**Introducción.** La hipercolesterolemia familiar homocigota es un desorden genético raro que se caracteriza por niveles muy elevados de colesterol y por una pobre respuesta al tratamiento farmacológico convencional (estatinas, ezetimibe). El estudio molecular es un recurso importante que puede impactar de forma positiva en el tratamiento y pronóstico de estos pacientes; sin embargo, este tipo de estudio no siempre está disponible en todos los centros de atención. El resultado de estas pruebas genéticas permite identificar pacientes que se pueden beneficiar de nuevas opciones terapéuticas asociadas a mayor disminución de colesterol total y LDL.

**Presentación de casos.** Se presentan los casos de dos hermanas con hipercolesterolemia severa y pobre respuesta al tratamiento farmacológico convencional, en quienes el diagnóstico molecular confirmó una mutación en homocigosis del gen del receptor de la lipoproteína de baja densidad. Con base en estos resultados, en ambos casos se adicionó un inhibidor selectivo de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos al manejo hipolipemiente convencional, con lo que se logró una reducción de más del 49% en los niveles séricos de colesterol total y LDL.

**Conclusión.** Las pruebas moleculares son una herramienta importante para definir el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

**Palabras clave:** Hipercolesterolemia familiar; Colesterol LDL; Mutación (DeCS).

---

**Rincón EA, Gómez JE, Pachajoa HM.** Caracterización clínica y molecular en hipercolesterolemia familiar homocigota. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):505-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63503>.

### Introducción

La hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) es un desorden autosómico dominante. A lo largo de la historia se ha reportado una prevalencia de 1 por cada 1 000 000 habitantes; sin embargo, datos recientes sugieren que esta cifra puede estar entre 1 por

### | Abstract |

**Introduction:** Homozygous familial hypercholesterolemia is a rare genetic disorder characterized by very high cholesterol levels and poor response to conventional pharmacological treatment (statins, ezetimibe). Molecular study is an important resource that may have a positive impact on the treatment and prognosis of these patients; however, this type of study is not always available in all care centers. The results of these genetic tests allow identifying patients who can benefit from new therapeutic options associated with a higher decrease of total and LDL cholesterol.

**Case presentation:** This paper presents the cases of two sisters with severe hypercholesterolemia and poor response to conventional pharmacological treatment, in whom molecular diagnosis confirmed a homozygosity mutation in the low density lipoprotein receptor gene. Based on these results, in both cases, a selective microsomal triglyceride transfer protein inhibitor was added to conventional lipid-lowering therapy, which resulted in a decrease of serum levels in total and LDL cholesterol by more than 49%.

**Conclusion:** Molecular tests are an important tool to define the diagnosis, prognosis and treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolemia.

**Keywords:** Hypercholesterolemia; Cholesterol; Mutation (MeSH).

---

**Rincón EA, Gómez JE, Pachajoa HM.** [Clinical and molecular characterization in homozygous familial hypercholesterolemia]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):505-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63503>.

cada 300 000 a 160 000 habitantes, o incluso puede ser mayor en poblaciones con características especiales o con mayor frecuencia de consanguinidad (1,2).

Esta patología es causada principalmente por la mutación de ambos alelos del gen del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDLR) (3) y, con menor frecuencia, por mutación de apolipoproteína B100,

proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9) o proteína adaptadora del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL) 1 (4).

La HFHo se caracteriza por la presencia de hipercolesterolemia severa (colesterol total  $>500$  mg/dl [ $>13$  mmol/l]), xantomas, xantelasmas y enfermedad cardiovascular severa, que se puede manifestar de forma muy prematura y que en ausencia de tratamiento adecuado ocasiona muerte a edades tempranas (4-6). La actividad residual del LDLR determina la severidad del fenotipo y afecta la respuesta al tratamiento farmacológico (7). Si bien las pruebas genéticas son muy útiles para un diagnóstico certero, un tratamiento oportuno y una modificación del pronóstico, no es usual que sean solicitadas, además el acceso a este recurso es limitado (8).

La mayoría de los pacientes con HFHo responden de manera inadecuada al tratamiento hipolipemiente convencional (estatinas, ezetimibe) (9-12), por lo que se han investigado nuevas intervenciones que han mostrado un beneficio adicional en la reducción de valores de colesterol total y LDL (13); dentro de estos tratamientos se encuentran lomitapida, inhibidor selectivo de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos [MTTP]; mipomersen, inhibidor de apoB-100, y Evolocumab y Alirocumab, inhibidor de PCSK-9 y aféresis.

Se presenta el caso de dos hermanas con diagnóstico clínico, bioquímico y molecular de HFHo, lo cual permitió enfocar y optimizar el manejo farmacológico hipolipemiente y lograr una reducción significativa en los niveles séricos de colesterol total y LDL sin nuevos eventos cardiovasculares.

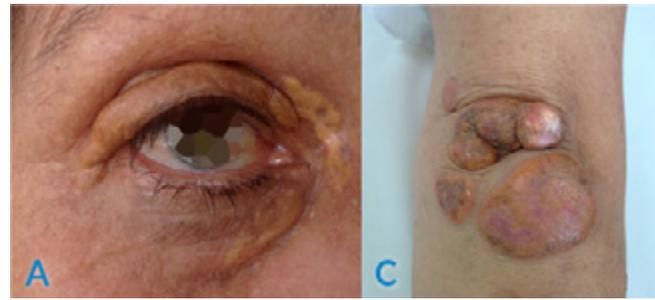
### Presentación de los casos

Pacientes de sexo femenino de 43 (paciente 1) y 56 años (paciente 2), ambas con antecedente de hipercolesterolemia severa, hipertensión arterial y enfermedad coronaria multivaso, por lo que requirieron intervención coronaria percutánea y quirúrgica con anticipación. Al examen físico tenían xantelasmas y xantomas múltiples en las extremidades (Figuras 1 y 2). En cuanto a los antecedentes familiares, tenían un hermano con hipercolesterolemia familiar que falleció a los 33 años de edad por muerte súbita. La paciente 1 recibía losartán, metoprolol, hidroclorotiazida, clopidogrel y ácido acetilsalicílico y la paciente 2 recibía enalapril, carvedilol y ácido acetilsalicílico; ambas recibían rosuvastatina (40 mg/día) y ezetimiba (10 mg/día). A pesar del tratamiento farmacológico hipolipemiente intensivo, no se habían logrado metas de control lipídico (colesterol total y LDL).



**Figura 1.** Paciente 1. A) Xantelasmas; B) xantomas en codo; C) xantomas en mano.

Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

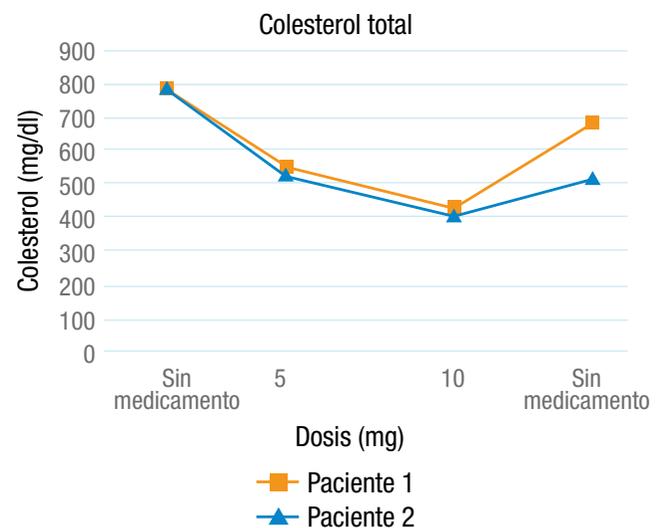


**Figura 2.** Paciente 2. A) Arco corneal y xantelasmas; B) xantomas en codo. Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

Por lo anterior, en ambos casos se realiza secuenciación completa del gen LDLR que muestra delección en homocigosis de los exones 4 al 6 (p.Pro105\_Gly314delinsArg), sin cambios en el marco de lectura o “*in frame*”. Estos exones codifican el dominio de unión al ligando de LDLr que facilita la interacción con lipoproteínas, por lo tanto, su delección resulta en una pérdida de unión de LDL a LDLr (Figura 1), lo cual se refleja en el aumento de la concentración plasmática de dicha lipoproteína. Esta mutación encontrada es de alelo defectuoso, es decir, existe función residual.

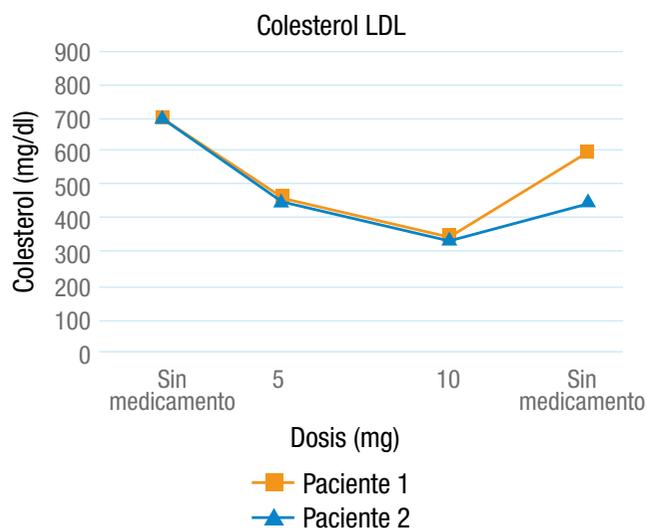
El mecanismo molecular que conduce a la delección de estos exones se conoce como “replicación con ruptura inducida mediada por microhomología” y se basa en la recombinación homóloga entre dos secuencias Alu, en este caso específico entre AluSq en el intrón 3 y AluSc en el intrón 6.

Teniendo en cuenta los hallazgos de las pruebas diagnósticas y la pobre respuesta al tratamiento hipolipemiente convencional, se decidió adicionar un inhibidor de la MTTP (lomitapida). En ambos casos la dosis inicial del medicamento fue 5 mg/día durante 1 mes y luego 10 mg/día. Por problemas con la aseguradora de las pacientes, el medicamento no fue suministrado durante un periodo de tiempo en el que el colesterol tuvo de nuevo un incremento importante (Figuras 3 y 4). Las dos pacientes tuvieron buena tolerancia al medicamento, no presentaron efectos adversos importantes y las enzimas hepáticas se mantuvieron dentro de rangos normales.



**Figura 3.** Niveles séricos de colesterol total relacionado con la dosis de lomitapida (adicionado al tratamiento hipolipemiente convencional).

Fuente: Elaboración propia.



**Figura 4.** Niveles séricos de colesterol LDL relacionado con la dosis de lomitapida (adicionado al tratamiento hipolipemiente convencional). Fuente: Elaboración propia.

## Discusión

El diagnóstico diferencial de la HFHo incluye hiperlipidemia familiar combinada, hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia), xantomatosis cerebrotendinosa, sitosterolemia e hipercolesterolemia familiar heterocigota grave (5). Aunque las características de cada patología pueden sugerir el diagnóstico clínico, en muchos casos es necesaria la realización de pruebas moleculares para confirmarlo (14).

Las características moleculares de pacientes con HFHo se han asociado con diferencias en el fenotipo, respuesta al tratamiento y riesgo de enfermedad coronaria temprana, por esto, la evaluación genética y los estudios moleculares son útiles para estimar la severidad clínica y el pronóstico de la enfermedad (7). Con respecto a la mutación de alelo defectuoso como la de las pacientes presentadas, se han mostrado diferencias en cuanto a las características clínicas en comparación con las mutaciones de alelo nulo; en estas últimas se ha reportado inicio de enfermedad coronaria a edades más tempranas más estenosis valvular aórtica y necesidad de trasplante hepático, además valores de colesterol sérico significativamente mayores respecto a los pacientes que tienen mutaciones de alelo defectuoso (15).

En las pacientes estudiadas se inició tratamiento con un inhibidor selectivo de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos [MTTP]. Aunque existen otras opciones terapéuticas que podrían haberse considerado, los inhibidores de Apo B-100 no están disponibles en la actualidad y los inhibidores de PCSK-9 son menos efectivos en pacientes con HFHo debido a que estos fármacos actúan incrementando la expresión del LDLR que ya está afectada en HFHo (16). Por otro lado, el uso de aféresis como manejo complementario no se consideró en estas pacientes debido a la excelente respuesta farmacológica observada hasta ahora. Es importante mencionar que este procedimiento no está disponible en la mayoría de instituciones en Colombia (17).

Con base en los resultados de las pruebas moleculares, se decidió iniciar tratamiento con un inhibidor selectivo de la MTTP, el cual ha demostrado eficacia como monoterapia o cuando se adiciona al manejo hipolipemiente convencional para el tratamiento de la HFHo (3,18). En los dos casos se inició manejo con 5 mg/día y luego 10 mg/día, además del tratamiento hipolipemiente convencional. En la décima semana de tratamiento se observó una reducción promedio de 49% para el colesterol total y LDL (Figuras 3 y 4). A pesar de ser

un corto tiempo de tratamiento, hubo porcentajes de disminución en los niveles séricos de colesterol (total y LDL) cercanos a lo reportado en la literatura (14).

Debido a la orientación dada por el estudio molecular, se logró optimizar el manejo de las pacientes, lo cual tuvo beneficios en las concentraciones de colesterol, que como se ha mostrado en estudios retrospectivos impacta de forma positiva en la morbimortalidad de los pacientes con HFHo (15,16,19).

## Conclusión

Las pruebas genéticas son una herramienta importante para el diagnóstico de la HFHo, por lo tanto el acceso a ellas podría impactar de manera significativa el pronóstico de los pacientes con esta patología, pues permite adicionar nuevas terapias hipolipemiantes que a su vez permiten lograr disminución importante en el nivel de colesterol total y LDL.

## Consideraciones éticas

En el presente reporte de caso se contó con consentimiento informado por parte de las pacientes.

## Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

## Financiación

Ninguna declarada por los autores.

## Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

## Referencias

1. **Stoekenbroek RM, Kees-Hovingh G, Kastelein JJP.** Homozygous familial hypercholesterolaemia: light at the end of the tunnel. *Eur Heart J.* 2018;39(14):1169-71. <http://doi.org/cpbr>.
2. **Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al.** Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: Prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J.* 2015;36(9):560-5. <http://doi.org/cpbs>.
3. **Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al.** Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40-6. <http://doi.org/f2fgjx>.
4. **Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al.** Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2146-57. <http://doi.org/f24xvp>.
5. **Merchán A, Ruiz ÁJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al.** Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2016;23(4):4-26. <http://doi.org/cpbt>.
6. **Martínez L, Ordóñez-Sánchez ML, Letona R, Olvera-Sumano V, Guerra MM, Tusi-Luna MT, et al.** Hipercolesterolemia familiar homocigota por la mutación c2271delT del gen del receptor LDL, detectada únicamente en Mexicanos. *Gac Med Mex.* 2011;147(5):394-8.

7. **Chaves FJ, Real JT, García-García AB, Civera M, Armengod ME, Ascaso JF, et al.** Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in a South European outbreed population: Influence of low-density lipoprotein (LDL) receptor gene mutations on treatment response to simvastatin in total, LDL, and high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4926-32. <http://doi.org/cpbv>.
8. **Raal FJ, Santos RD.** Homozygous familial hypercholesterolemia : Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):262-8. <http://doi.org/f4n9fv>.
9. **Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al.** Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1438-43. <http://doi.org/d57mnw>.
10. **Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, et al.** Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(6):492-8. <http://doi.org/chxmkx>.
11. **Gagné C, Gaudet D, Bruckert E.** Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2002;105(21):2469-75. <http://doi.org/b7dfhd>.
12. **Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH.** Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1795-803. <http://doi.org/dgzzhf>.
13. **Davis RA.** Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1440(1):1-31. <http://doi.org/fft4h2>.
14. **Civeira F.** Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;173(1):55-68. <http://doi.org/dhz5hf>.
15. **Alonso R, Díaz-Díaz JL, Arrieta F, Fuentes-Jiménez F, de Andrés R, Saenz P, et al.** Clinical and molecular characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients: Insights from SAFEHEART registry. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):953-61. <http://doi.org/f835hq>.
16. **Dixon DL, Sisson EM, Butler M, Higbea A, Muoio B, Turner B.** Lomitapide and Mipomersen: novel lipid-lowering agents for the management of familial hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Nurs.* 2014;29(5):E7-12. <http://doi.org/f6g2vw>.
17. **Stefanutti C, Julius U, Watts GF, Harada-Shiba M, Cossu M, Schettler VJ, et al.** Toward an international consensus-Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol.* 2017;11(4):858-871.e3. <http://doi.org/cpbw>.
18. **Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al.** Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356(2):148-56. <http://doi.org/b62bnn>.
19. **Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, Van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al.** Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011;124(20):2202-7. <http://doi.org/c6vc8v>.