

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.2715>

## Hipercolesterolemia familiar: un enemigo oculto desde la infancia, ¿olvidado o infrecuente?

### Familial hypercholesterolemia: A hidden enemy from childhood, ¿forgotten or infrequent?

José Vicente Granados Pérez,<sup>1</sup> María Victoria Lopera Cañaverl,<sup>2</sup> Johana Correa Saldarriaga,<sup>3</sup> Irina Suley Tirado Pérez<sup>4</sup>

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** La hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno metabólico genético más común, caracterizado por niveles marcadamente elevados de lipoproteínas de baja densidad desde el nacimiento, que conducen a enfermedad cardiovascular aterosclerótica (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD*) y muertes prematuras. El propósito de esta revisión es compartir un caso clínico con esta patología y realizar una revisión actual sobre el diagnóstico y el manejo de estos pacientes con el fin de una concientización que contribuya a la disminución de la morbimortalidad.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenino de 6 años, que asiste a control de endocrinología pediátrica por sobrepeso, asintomática. Con antecedentes familiares de dislipidemia y enfermedad cardiovascular, padre con dislipidemia, abuela y tías paternas con enfermedad cerebrovascular a los 50 años, abuelo materno con dislipidemia, abuela y tía materna con aneurisma cerebral. Se le realiza paraclínicos que evidenciaron hipercolesterolemia a expensas del colesterol LDL, de difícil control a pesar de control de hábitos y manejo multidisciplinario. Se sospecha de hipercolesterolemia familiar y se realiza prueba genética con detección de variante heterocigota del gen *LDLR* (receptor LDL).

**CONCLUSIONES:** La hipercolesterolemia familiar es la principal causa de accidente cerebrovascular (ACV), esta inicia desde la infancia. Por lo cual, es de vital importancia reconocer los antecedentes personales con el fin de realizar un diagnóstico temprano. A pesar de los grandes avances en la enfermedad y el manejo efectivo, la HF sigue siendo subdiagnosticada generando un impacto en morbimortalidad y salud Pública.

**PALABRAS CLAVES:** enfermedad cardiovascular, dislipidemia en niños, hipercolesterolemia familiar homocigota, arteriopatía coronaria, colesterol.

#### Abstract

**INTRODUCTION:** Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common genetic metabolic disorder, characterized by markedly elevated levels of low-density lipoproteins from birth, leading to atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and premature deaths. The purpose of this review is to share a clinical case with this pathology and carry out a current review on the diagnosis and management of these patients with the aim of raising awareness that contributes to the reduction of morbidity and mortality.

**CLINICAL CASE:** A 6-year-old female patient, who attended a pediatric endocrinology check-up due to overweight, was asymptomatic. With a family history of dyslipidaemia and cardiovascular disease, father with dyslipidaemia, grandmother and paternal aunts with cerebrovascular disease at age 50, maternal grandfather with dyslipidaemia, grandmother and maternal aunt with cerebral aneurysm. She underwent paraclinical

<sup>1</sup>Pediatra, Corporación Universitaria Remington (CUR).

<sup>2</sup>Endocrinóloga Pediatra, Corporación Universitaria Remington, Universidad de Antioquia.

<sup>3</sup>Endocrinóloga Pediatra, Universidad CES.

<sup>4</sup>Pediatra especialista en Epidemiología y docencia universitaria, Máster Cuidado Paliativo Pediátrico, Corporación Universitaria Remington.

**Recibido:** 16 de junio 2023

**Aceptado:** 30 de mayo 2024

#### Correspondencia

Irina Suley Tirado Pérez  
itirado@unab.edu.co  
irinasuley@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Granados Pérez JV, Lopera Cañaverl MV, Correa Saldarriaga J, Tirado Pérez IS. Hipercolesterolemia familiar: un enemigo oculto desde la infancia, ¿olvidado o infrecuente? Acta Pediatr Méx 2024; 45 (6): 632-637.

tests that showed hypercholesterolemia at the expense of LDL cholesterol, which was difficult to control despite control of habits and multidisciplinary management. Familial hypercholesterolemia is suspected, and genetic testing is performed to detect a heterozygous variant of the *LDLR* (LDL receptor) gene.

**CONCLUSIONS:** familial hypercholesterolemia is the main cause of cerebrovascular accident (CVA) that begins in childhood. Therefore, it is vitally important to recognize the personal history to make an early diagnosis. Despite great advances in the disease and effective management, FH continues to be underdiagnosed, generating an impact on morbidity, mortality, and Public Health.

**KEYWORDS:** cardiovascular disease, paediatric dyslipidaemia, Homozygous Familial Hypercholesterolemia, Coronary Artery Disease, Cholesterol.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) sigue siendo la principal causa de muerte en países desarrollados, aunque su incidencia es baja durante la infancia, los cambios ateroscleróticos pueden iniciar a temprana edad.<sup>1</sup> La hipercolesterolemia familiar (HF) es uno de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular temprana; sin embargo, a pesar de ellos sigue siendo una entidad subdiagnosticada en la población pediátrica.<sup>2</sup> Esta aumenta hasta 100 veces el factor de riesgo para la ASCVD en comparación con individuos no afectados,<sup>3</sup> se considera que hay más de 12 millones de pacientes con HF en todo el mundo y se estima que solo en los Estados Unidos de América (EE:UU) hay más de 620,000 casos y menos del 10 % de los pacientes son diagnosticados debido al conocimiento limitado sobre HF.<sup>2</sup>

La HF es un trastorno genético autosómico dominante del metabolismo del colesterol, se caracteriza por una concentración elevada de colesterol total en suero (CT) y/o de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) desde el nacimiento.<sup>4</sup> Se estima que la prevalencia de HF en la población general es de 1 en 300 en la forma

heterocigota (HeFH), a menudo son asintomáticos y tienen LDL-C en el rango de 155 a 500 mg/dl y 1 en 1 millón en la forma homocigótica (HoFH), las elevaciones de LDL-C en HoFH son mucho más graves y suelen ser superiores a 500 mg/dl.<sup>4,5</sup>

Identificar los factores de riesgo para HF y su clasificación permite establecer estrategias de tratamiento y adoptar un estilo de vida saludable a una edad temprana.<sup>6</sup> Otro importante punto es implementar estrategias de manejo en edad infantil y contribuir a la disminución en las altas tasas de mortalidad a nivel mundial secundario a la enfermedad cardiovascular, debido al riesgo asociado entre HF y desarrollar ASCVD.<sup>7</sup>

Se presenta caso clínico de una paciente preescolar de 6 años con factor de riesgo familiar en primer grado de dislipidemia, asintomática, cursando con LDL-C elevado, sin mejoría a pesar de estrategias en nutrición, estilo de vida y de tratamiento farmacológico, con reporte de estudio genómico con delección heterocigota con clasificación probablemente patogénica en el gen *LDLR* que se relaciona con la etiología de HF.

Según la literatura las causas más comunes de HF son variantes patogénicas del gen del receptor de LDL (*LDL-R*), responsables del 85% al 90% de la HF genéticamente confirmada.<sup>4</sup> Esto con el fin de exponer la importancia del abordaje diagnóstico, tratamiento y prevención de comorbilidades en edad adulta.

### CASO CLÍNICO

Escolar de 6 años, en seguimiento en la consulta por endocrinología pediátrica por dislipidemia, con diagnóstico de HF desde los 5 años de edad, sin manifestación clínica evidente ni hallazgos físicos relacionados como xantomas, xantelasmas arco corneal previo al diagnóstico, cursa con LDL por encima de 300mg/dl, inicialmente en manejo por el departamento de pediatría, se realizan recomendaciones, pautas y seguimiento por el servicio de nutrición, con lo cual presenta mejoría parcial de sobrepeso y con disminución de LDL; sin embargo, fuera de metas, por lo cual remiten al servicio de endocrinología, se aumentó actividad física e inició manejo con omega 3 vía oral, considerando llamativo datos de historia familiar y antecedente de padre con dislipidemia y sobrepeso, abuela y tía paternas con antecedente de accidente cerebrovascular a los 50 años. Abuelo materno con dislipidemia, aneurisma cerebral en abuela y tía maternas.

Se realizan estudios de extensión, función tiroidea normal, función hepática normal, glucosa, función renal normal, además, se realizaron pruebas genómicas, realizándose una secuenciación completa del gen *LDLR* y análisis de delección y duplicación en el ADN mostrando una delección de 2.3 kb en el cromosoma 19 (región 19p13.2) heterocigota, que incluye los exones 3-6 del gen *LDLR* (**cuadro 1**). Por lo cual este hallazgo es de significado médico importante, basándose en la historia clínica presentada de la paciente. Con resultado de estudio de lipasa acida lisosomal normal como uno de los principales diagnósticos diferenciales.

Al examen físico en buenas condiciones generales, talla 113.5 (Z score: 0.43), peso 19.5 (Z score: -0.30), IMC 15.2 (Z score: -0.09). No se encontró bocio, no tiene arco corneal, no xantomas ni xantelasmas, no soplos cardiacos, sin hallazgos patológicos. Tiene paraclínicos complementarios, ecografía Doppler de vasos del cuello, ecocardiograma y ecografía de abdomen total normal.

### DISCUSIÓN

La HF es una entidad con un amplio fenotipo, está causado por más de 1,700 variantes en los genes *LDLR* (606945, 606945), *apoB* y *PCSK9*, lo que explica, aproximadamente, el 85% de los casos de hipercolesterolemia familiar siendo la causa genética más común de enfermedad cardiovascular, debido a la exposición a altos niveles de LDL-C,<sup>8,9</sup> la no identificación y el tratamiento inadecuado de la HF desde temprana edad aumenta el riesgo de enfermedad coronaria fatal o no fatal hasta en un 50% a los 50 años de edad en la población masculina y en mujeres no tratadas un 30% a los 60 años de edad.<sup>10,11</sup>

Un gran número de pacientes no están diagnosticados no solo cursando con LDL-C aumentado, sino incluso con infarto agudo de miocardio (IAM),<sup>8</sup> actualmente se estiman más de 30 millones de personas con HF y el 90% se encuentran subdiagnosticados,<sup>5</sup> el estudio EOMI (*Early Onset Myocardial Infarction*) determinó que el 2% de los infartos agudos de miocardio temprano tiene una variante patogénica del gen *LDL-R*, principal causante de HF.<sup>12</sup>

La HF se caracteriza por niveles elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad causada por una variante patogénica en *LDLR*, *APOB* o *PCSK9*, en nuestro caso la variable se detectó a nivel de *LDLR*, siendo la más descrita en la literatura revisada. Las principales características clínicas de pacientes con variante patogénica para HF eran: más jóvenes, tenían

**Cuadro 1.** Secuenciación completa del gen LDLR y análisis de delección y duplicación de ADN

Información del Gen		Información de la variante		
Gen	Modo de herencia	Variante	Zigosidad	Clasificación
<i>LDLR</i> 19q13.2 NM_000527.4	AD	Delección exones 3-6 (p.?)	Heterocigota	Probablemente patológica

Resultado: POSITIVO con delección heterocigota en gen *LDLR*.

niveles más altos de colesterol total y niveles de colesterol LDL en comparación con aquellos sin una variante patogénica en uno de los tres genes HF y además se encontró mayor prevalencia de ECV.<sup>13</sup>

Este caso corresponde a una paciente con factores de riesgo familiares importantes mencionados anteriormente, uno de los principales criterios diagnósticos junto a la alteración paraclínica, con una variante patogénica en gen *LDLR* heterocigota, la paciente se encontraba asintomática y sin hallazgos relevantes al examen físico. En la revisión de literatura los hallazgos clínicos relacionados con HF son xantomas presentes en menos del 15 % y a nivel del arco corneal en menos del 30 % en los pacientes,<sup>14</sup> sin embargo, se debe tener en cuenta que son estudios realizados en su mayoría en población adulta.

El diagnóstico de HF puede confirmarse con pruebas genéticas patogénicas positivas, pero no puede excluirse en ausencia de una mutación causal. Los avances recientes en las técnicas moleculares han facilitado identificación de las causas genéticas de la enfermedad, Incluso recientemente se ha recomendado el diagnóstico molecular como opción para realizar en todos los individuos con sospecha HF debido a la facilitación de la evaluación de diagnóstico definitivo, especialmente en población pediátrica,<sup>15</sup> una de las razones por lo cual se realizó el estudio genómico en nuestro caso.

Se ha descrito mayor riesgo de ASCVD en presencia de variantes patogénicas en el gen

*LDLR* que codifica el receptor de partículas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) indicando la necesidad de reducción de lípidos de manera temprana. Sin embargo, se debe contemplar que la prueba molecular no está ampliamente disponible, principalmente por costos, disminuyendo su accesibilidad. Existe controversia sobre la patogenicidad de muchas variantes genéticas que antes se consideraban causas de HF y que ahora se clasifican como variantes de significado desconocido.<sup>15</sup>

El papel de un estilo de vida saludable en niños y adolescentes incluyendo una dieta saludable para el cuidado cardiovascular, actividad física regular y no consumir tabaco, no debe subestimarse ya que tiene un impacto positivo demostrado, tanto en los niveles de lípidos plasmáticos como en los niveles preclínicos y en la prevención a largo plazo de cambios ateroscleróticos.<sup>16</sup>

La primera línea de tratamiento farmacológico son las estatinas en combinación con ezetimiba. Desafortunadamente, estos medicamentos no garantizan el logro del objetivo terapéutico, especialmente en pacientes con HoFH. En estos últimos, se recomienda la aféresis de LDL, que ha demostrado ser segura y eficaz. Finalmente, existen nuevos fármacos aún en estudio, que permitirán un tratamiento personalizado.<sup>16</sup>

Las estatinas han demostrado disminución del riesgo de cardiopatía coronaria y previene los cambios ateroscleróticos vasculares en HF, sin embargo, pacientes con otras patologías,

por ejemplo, enfermedad vascular periférica presentan dificultad para alcanzar los objetivos terapéuticos. Nuevas terapias como mipomersen, un oligonucleótido de segunda generación, se han establecido como opción en población adulta, en pediatría están en discusión.<sup>13,17</sup>

En cuanto al manejo con omega 3 y 6 por separado como en el caso expuesto, se encuentra dentro de las recomendaciones como manejo coadyuvante los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, ambos derivados de fuentes marinas.<sup>17</sup> La adición de ácidos grasos omega-3 para reducir los niveles de triglicéridos elevados puede considerarse un posible tratamiento, aunque no está aprobado en niños. Esta aprobado en pacientes que teniendo ASCVD establecida o de alto riesgo cardiovascular con diabetes, recibiendo dosis óptimas de estatinas, continúan con niveles de triglicéridos entre 135md/dl y 499 mg/dl (estudio RECUDE-IT solo con EPA), donde el beneficio no se ha relacionado con el nivel de triglicéridos sino, con su acción antiinflamatoria, antisquemica y antitrombótica.<sup>6,17,18</sup>

La respuesta en nuestro caso fue favorable a los fármacos empleados en segunda estancia, se inició manejo con omega 3 sin respuesta, por lo cual se utilizó rosuvastatina obteniendo niveles normales de LDL. Sin embargo, tuvo un intervalo donde suspende medicación sin indicación médica durante un mes, presentando elevación de tres veces el valor de LDL. En la literatura se encontró que el manejo farmacológico en la mayoría de los casos requerirá terapias adicionales cuando el objetivo no se obtiene en un plazo de 8 semanas.<sup>17</sup>

La respuesta a los inhibidores de la proteína proconvertasa subtilisina-kexina (PCSK9), a las estatinas y a la ezetimina, depende del grado de actividad residual del receptor de lipoproteínas de baja densidad; sin embargo, para la lomitapida, la terapia dirigida por la proteína similar a

la angiopoyetina 3 (ANGPLT3) y la aféresis de lipoproteínas, la respuesta es independiente de la función del receptor de lipoproteínas de baja densidad. Sin embargo, los datos sobre estos agentes más nuevos son limitados pacientes pediátricos con HoFH.<sup>17</sup>

Al retomar el manejo farmacológico con estatinas nuestra paciente normaliza los niveles de LDL en paraclínicos, lo cual se relaciona con lo encontrado en la literatura frente a la buena respuesta farmacológica a las estatinas (receptor positivo). Además de su combinación con otro grupo de fármacos como Ezetimibe (inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol) que han demostrado ser seguro en población pediátrica,<sup>18</sup> pero en este caso no fue necesario emplear.

## CONCLUSIONES

Es crucial contemplar la base molecular para diagnosticar la hipercolesterolemia familiar. El tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar ha demostrado ser costo efectivo previniendo la enfermedad vascular evitando comorbilidades y mortalidad en población adulta. La sospecha clínica es fundamental, haciendo parte del enfoque y tratamiento oportuno desde la infancia.

## REFERENCIAS

1. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol.* noviembre de 2015;9(6):S1-S122.e1.
2. Elkins C, Fruh S, Jones L, Bydalek K. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *J Pediatr Health Care.* julio de 2019;33(4):494-504.
3. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ.* 12 de octubre de 1991;303(6807):893-6.
4. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial Hypercholesterolemia. *Cardiol Clin.* mayo de 2015;33(2):169-79.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholester-



- olaemia 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.* 1 de diciembre de 2013;34(45):3478-90.
6. Wilson DP, McNeal C, Blackett P. Pediatric Dyslipidemia: Recommendations for Clinical Management. *South Med J.* enero de 2015;108(1):7-14.
  7. Tokgozoglu L, Kayikcioglu M. Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches. *Curr Cardiol Rep.* octubre de 2021;23(10):151.
  8. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-Jauregui C, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science.* 23 de diciembre de 2016;354(6319):aaf7000.
  9. Bruikman CS, Hovingh GK, Kastelein JJP. Molecular basis of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Cardiol.* mayo de 2017;32(3):262-6.
  10. Slack J. RISKS OF ISCHÆMIC HEART-DISEASE IN FAMILIAL HYPERLIPOPROTEINÆMIC STATES. *The Lancet.* diciembre de 1969;294(7635):1380-2.
  11. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary Artery Disease in 116 Kindred with Familial Type II Hyperlipoproteinemia. *Circulation.* marzo de 1974;49(3):476-88.
  12. NHLBI Exome Sequencing Project, Do R, Stitzel NO, Won HH, Jørgensen AB, Duga S, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature.* febrero de 2015;518(7537):102-6.
  13. Reeskamp LF, Tromp TR, Defesche JC, Grefhorst A, Stroes ES, Hovingh GK, et al. Next-generation sequencing to confirm clinical familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol.* 27 de julio de 2020;204748732094299.
  14. Santos RD. Screening and management of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Cardiol.* septiembre de 2019;34(5):526-30.
  15. and The Mighty Medic Satellite Research Group for Pediatric Dyslipidemia, Cohen H, Stefanutti C. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Heterozygote and Homozygous FH Children and Adolescents. *Curr Atheroscler Rep.* junio de 2021;23(6):30.
  16. Capra ME, Biasucci G, Banderali G, Vania A, Pederiva C. Diet and Lipid-Lowering Nutraceuticals in Pediatric Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Children.* 15 de febrero de 2024;11(2):250.
  17. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, Ogura M, Dobashi K, Nohara A, et al. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb.* 1 de junio de 2018;25(6):539-53.
  18. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 17 de diciembre de 2019;8(24):e013225.