

# Recomendaciones para el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular  
Comité Científico  
Comisión de Lípidos y Lipoproteínas<sup>1</sup>  
Documento J. Fase 3. Versión 5  
Preparado por J.C. Vella Ramírez

## ÍNDICE

0. Introducción
1. Objeto y campo de aplicación
2. Clínica
3. Pruebas de Laboratorio
  - 3.1. Perfil lipídico
  - 3.2. Actividad del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)
  - 3.3. Detección de las mutaciones en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)
4. Estrategia diagnóstica
5. Recomendaciones
6. Bibliografía

## 0. INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante del metabolismo de las lipoproteínas que se caracteriza por la acumulación de colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Este acúmulo de colesterol de LDL se asocia con una aceleración importante de la arteriosclerosis, dando lugar a enfermedad coronaria prematura, que en el caso de los homocigotos suele aparecer entre la primera y la segunda décadas de la vida (1), por lo que resulta esencial su diagnóstico precoz con objeto de instaurar cuanto antes el tratamiento apropiado y reducir el riesgo de episodios cardiovasculares y de mortalidad global (2).

El gen que se encuentra alterado en la hipercolesterolemia familiar es el correspondiente al receptor de las lipoproteínas de baja densidad, localizado en el cromosoma 19p13.1-13.3 (3,4). Se han descrito un gran número de mutaciones que se traducen en una disminución en el número o la funcionalidad del receptor indicado. Los diferentes tipos de mutaciones se expresan de forma diferente, siendo las del alelo nulo las que dan lugar a alteraciones más importantes. Dentro de un mismo grupo de mutaciones, también pueden darse diferencias en la intensidad con que la alteración se manifiesta. Es importante señalar que, además de los defectos genéticos en la proteína del receptor de las LDL, existe la posibilidad de que tenga lugar un defecto genético en su ligando, es decir, en la apolipoproteína B-100 contenida en las LDL, y que impida también la correcta unión al receptor. De las distintas alteraciones descritas en el gen de la apolipoproteína B-100, localizado en el cromosoma 2, hay una que da lugar a un fenotipo indistinguible

del correspondiente a la hipercolesterolemia familiar. Se trata de un sitio polimórfico de la apolipoproteína B-100, alteración conocida como la enfermedad por apolipoproteína B-100 defectuosa familiar, diferente de la hipercolesterolemia familiar genuina. Análogamente, existen otras alteraciones genéticas (tabla 1), de baja prevalencia, que se manifiestan con el fenotipo característico de la hipercolesterolemia familiar (4,5).

## 1. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El propósito de este documento es facilitar la interpretación de datos, así como protocolizar y aumentar la eficacia y eficiencia en el diagnóstico y seguimiento de la hipercolesterolemia familiar por los laboratorios clínicos.

El campo de aplicación es el estudio en el laboratorio de aquellos pacientes con un patrón lipídico caracterizado por altas concentraciones de colesterol sin motivo aparente para ello.

## 2. CLÍNICA

Además de una hipercolesterolemia severa, los pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar pueden presentar las siguientes características clínicas: presencia de xantomas tendinosos y/o arco corneal en sujetos menores de 45 años (paciente o familiares de primer grado), arteriosclerosis precoz y acelerada (historia personal o familiar con herencia dominante) (1).

Así, la historia familiar de hipercolesterolemia severa, de arteriosclerosis coronaria precoz, y de xantomas tendinosos y/o arco corneal precoz (<45 años) son datos importantes a tener en cuenta, siempre que se refieran a familiares de primer grado. Así mismo, la historia personal de cardiopatía coronaria precoz, y los antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (<55 años en hombres y <60 años en mujeres) son datos a considerar en este apartado.

Por lo que al examen físico se refiere, los xantomas tendinosos son característicos de la hipercolesterolemia familiar, lo mismo que el arco corneal precoz, pues se trata de depósitos lipídicos ricos en ésteres de colesterol. Los xantomas tendinosos no son absolutamente específicos de la hipercolesterolemia familiar, pero su identificación es altamente sugerente de este trastorno, si bien el problema es su baja sensibilidad diagnóstica (12). Por ello sería deseable objetivar la presencia de xantomas mediante las técnicas de imagen habituales.

## 3. PRUEBAS DE LABORATORIO

### 3.1. Perfil lipídico

En los pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar, el incremento del colesterol plasmático tiene lugar a expensas de la fracción contenida en las LDL. En los pacientes homo-

<sup>1</sup>Composición de la Comisión: M. Esteban Salán (Presidenta), J.A. Aguilar Doreste, P. Chacón Castro, J.A. Gómez Gerique, J.C. Vella Ramírez, M.L. Arranz Peña, F. Fabiani Romero, M. Palacios Sarrasqueta, J. Puzo Foncillas, P. Calmarza Calmarza, M. Fenollar Cortés

**Tabla I.** Alteraciones genéticas que pueden expresarse con el fenotipo característico de hipercolesterolemia familiar

Enfermedad	Gen afectado	Proteína alterada	Frecuencia
Hipercolesterolemia familiar genuina (1,3)	rLDL	receptor de las LDL	1/500
Apolipoproteína B-100 defectuosa familiar (5,6)	<i>Apo B</i>	apo B100	variable
Sitosterolemia (7)	<i>ABCG 5 y ABCG8</i>	proteínas ABCG5 y ABCG8	rara
Hipercolesterolemia autosómica dominante (8)	<i>PCSK9</i>	proteína convertasa subtilisin/kexina tipo 9	rara
Hipercolesterolemia autosómica recesiva (9)	<i>ARH</i>	proteína adaptadora ARH	rara
Deficiencia de colesterol-alfa-hidroxilasa (10)	<i>CYP7A1</i>	Colesterol alfa-hidrolasa	rara

cigotos se observan concentraciones de colesterol total del orden de 18,04 mmol/L (700 mg/dL), y de colesterol de LDL de 15,46 mmol/L (600 mg/dL), no siendo extraño hallar concentraciones de colesterol total por encima de 20,62 mmol/L (800 mg/dL). Con estas cifras, y una vez excluidas las posibles causas secundarias (hepáticas, renales y endocrinológicas, como más frecuentes), resulta sencillo diferenciar las formas homocigóticas de presentación de la hipercolesterolemia familiar tanto de la hipercolesterolemia poligénica como de la expresión IIa de la hiperlipemia familiar combinada, en las que las cifras de colesterol total y de colesterol de LDL no suelen ser casi nunca tan elevadas. Lo que no resulta tan sencillo es dilucidar si nos encontramos ante alguna otra de las alteraciones genéticas que se asocian con el fenotipo característico de la hipercolesterolemia familiar (tabla 1), ya que sobre la base de los datos clínicos y bioquímicos no son distinguibles. Quizá la única excepción es la sitosterolemia, que se podría sospechar por la buena respuesta de estos pacientes al tratamiento dietético y a las resinas de intercambio iónico. En cualquier caso, las demás alteraciones genéticas expuestas en la tabla 1 son poco frecuentes, con la única excepción de la apo B defectuosa familiar. Además, hay que tener en cuenta que en todas ellas existen riesgo de arteriosclerosis acelerada y riesgo cardiovascular semejantes, por lo que las decisiones terapéuticas y los objetivos de prevención son, en general, idénticos.

En las formas heterocigotas, el diagnóstico diferencial con la hipercolesterolemia poligénica puede resultar complicado, al existir solapamiento entre las concentraciones plasmáticas de colesterol total y de LDL en ambas patologías. El diagnóstico con la hiperlipemia familiar combinada puede hacerse porque el resto de familias de lipoproteínas no suelen estar alteradas en los heterocigóticos, y, por tanto, las concentraciones de triglicéridos y colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) están dentro de los intervalos de referencia.

### 3.2. Actividad del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Con las circunstancias descritas para los heterocigotos, parecería lógico intentar constatar una disminución de la actividad del receptor de las LDL, o recurrir al intento de detección de una alteración genética en la síntesis del receptor, con objeto de llegar a una conclusión cierta y definitiva. Sin embargo, el panorama actual es bastante desalentador, puesto que la medida de la actividad del receptor de las LDL es una determinación que no se encuentra estandarizada, por lo que su variabilidad es tan alta que, precisamente en aquellos casos en

los que la distinción se plantea entre una hipercolesterolemia poligénica y una forma heterocigótica de hipercolesterolemia familiar, los valores se solapan con frecuencia. En resumen, la técnica no está estandarizada ni existe un método con la suficiente sensibilidad diagnóstica como para aplicarla.

### 3.3. Detección de las mutaciones en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)

El estudio de las alteraciones en el gen del receptor de LDL es complejo, puesto que cada año se describen nuevas mutaciones y no todas se asocian necesariamente con la expresión clínica de la hipercolesterolemia monogénica. El análisis genético a cada paciente es poco viable por lo costoso que resultaría, ya que el diagnóstico de certeza requeriría la combinación de técnicas de secuenciación y pruebas de funcionalidad de la proteína codificada por el gen del receptor de LDL. Estas pruebas no suelen estar disponibles en los laboratorios clínicos en la actualidad. Los *DNA-microarrays* podrían ser una alternativa futura para mutaciones puntuales cuando existan técnicas practicables y ampliamente disponibles, que puedan ser validables de forma inequívoca y de las que podamos analizar su eficiencia diagnóstica. Las numerosas y crecientes mutaciones pueden consultarse en la siguiente dirección de Internet: <http://www.ucl.ac.uk/fh>.

## 4. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

Podríamos sospechar de la existencia de hipercolesterolemia familiar en aquellos pacientes que presenten, como mínimo en 2 ocasiones, y una vez excluidas las posibles causas secundarias (tabla 2), concentraciones de colesterol total (o preferi-

**Tabla II.** Posibles causas secundarias de hipercolesterolemia

Anorexia nerviosa
Colestasis
Disgammaglobulinemia
Hipotiroidismo
Porfiria aguda intermitente
Síndrome nefrótico

blemente de colesterol de LDL superiores al percentil 95 de la población de referencia según edad y sexo, en presencia de triglicéridos por debajo de 2,3 mmol/L (200 mg/dL). Para este propósito, en la población española podrían utilizarse los datos del Estudio Drece (13), expuestos en la tabla 3.

Como ya hemos mencionado, el diagnóstico de las formas homocigotas ofrecerá pocas dudas dadas las elevadas concentraciones de colesterol total a expensas de las LDL, además de la historia familiar positiva de hipercolesterolemia y de arteriosclerosis acelerada. El arco corneal precoz, y los xantomas tendinosos son datos que están presentes con frecuencia.

En alguna situación se pueden presentar casos con dos mutaciones diferentes, una en cada uno de los alelos correspondientes al gen del receptor de las LDL (dobles heterocigotos), lo que a efectos prácticos no tiene mayor interés que el puramente académico.

En los pacientes heterocigotos las concentraciones de colesterol de LDL y colesterol total no son tan elevadas como las mencionadas para los homocigotos, pero son superiores a los valores correspondientes al percentil 95 de su población de referencia. El diagnóstico diferencial se plantea frente a la hiperlipemia familiar combinada y la hipercolesterolemia poligénica. En el caso de la hiperlipemia familiar combinada, cuando se expresa con el fenotipo IIa, el estudio familiar nos dará la clave, puesto que el hallazgo de familiares con el fenotipo característico de la hiperlipemia familiar combinada nos pondrá sobre la pista en tales casos (14). En cuanto a la diferenciación con la hipercolesterolemia poligénica, la historia familiar de hipercolesterolemia y arteriosclerosis acelerada con manifestaciones clínicas en sujetos de 45 o menos años, y la presencia o historia familiar de xantomas tendinosos o de arco corneal precoz, nos inclina a pensar en hipercolesterolemia familiar. La posibilidad de que, con esta manera de proceder, consideremos como posibles casos de hipercolesterolemia familiar a una pequeña proporción de sujetos con hipercolesterolemia poligénica no es muy alta, y ni siquiera es muy importante. Aunque se trate de casos de hipercolesterolemia poligénica, la historia familiar de arteriosclerosis acelerada, o la presencia de xantomas nos está indicando un riesgo añadido en relación con otros casos de hipercolesterolemia poligénica en los que no aparecen dichos signos, por lo que no está de más aplicar medidas de prevención semejantes a los afectados de la forma heterocigótica de hipercolesterolemia familiar.

Es importante señalar que los criterios utilizados por determinados programas en los que se asignan puntuaciones en función del cumplimiento de determinados criterios no son de utilidad general, entre otras razones por resultar muy discutible el peso específico de la puntuación que se otorga a cada uno de estos factores, incluida la detección de las mutaciones del gen del receptor de las LDL (15,16).

Naturalmente, la confirmación del diagnóstico de hipercolesterolemia familiar sería el hallazgo de una mutación en el gen del receptor que provoque una deficiencia numérica o funcional del mismo. Por esta razón, serán muy beneficiosos los resultados positivos de los actuales esfuerzos dirigidos a mejorar la practicabilidad de las pruebas genéticas, y la reproducibilidad de las pruebas para detectar la funcionalidad de los receptores.

## 5. RECOMENDACIONES

El diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar debe plantearse en pacientes con un colesterol de LDL repetida-

**Tabla III.** Percentiles de colesterol total y colesterol de LDL (mmol/L y mg/dL) en la población española. Estudio Drece (13)

<b>Colesterol total (mmol/L)</b>	<b>P 5</b>	<b>P10</b>	<b>P25</b>	<b>P50</b>	<b>P75</b>	<b>P90</b>	<b>P95</b>
<b>Mujeres</b>							
5-12 años	3,14	3,51	3,87	4,41	4,90	5,39	5,62
13-19 años	3,14	3,30	3,69	4,15	4,66	5,26	5,88
20-29 años	3,27	3,53	3,97	4,48	5,18	5,82	6,39
30-39 años	3,58	3,89	4,36	4,79	5,44	6,03	6,42
40-49 años	3,76	4,15	4,66	5,21	5,95	6,68	6,98
50-59 años	4,33	4,66	5,26	5,93	6,68	7,32	7,84
<b>Varones</b>							
5-12 años	3,25	3,45	3,94	4,43	4,85	5,39	5,72
13-19 años	2,99	3,20	3,51	3,92	4,38	4,77	5,08
20-29 años	3,38	3,61	4,07	4,66	5,39	6,11	6,44
30-39 años	3,71	4,05	4,59	5,44	6,16	6,80	7,55
40-49 años	4,10	4,43	4,95	5,59	6,26	6,91	7,29
50-59 años	4,07	4,41	4,90	5,70	6,39	7,06	7,37
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	<b>P 5</b>	<b>P10</b>	<b>P25</b>	<b>P50</b>	<b>P75</b>	<b>P90</b>	<b>P95</b>
<b>Mujeres</b>							
5-12 años	122	136	150	171	190	209	218
13-19 años	122	128	143	161	181	204	228
20-29 años	127	137	154	174	201	226	248
30-39 años	139	151	169	186	211	234	249
40-49 años	146	161	181	202	231	259	271
50-59 años	168	181	204	230	259	284	304
<b>Varones</b>							
5-12 años	126	134	153	172	188	209	222
13-19 años	116	124	136	152	170	185	197
20-29 años	131	140	158	181	209	237	250
30-39 años	144	157	178	211	239	264	293
40-49 años	159	172	192	217	243	268	283
50-59 años	158	171	190	221	248	274	286
<b>Colesterol de LDL (mmol/L)</b>	<b>P 5</b>	<b>P10</b>	<b>P25</b>	<b>P50</b>	<b>P75</b>	<b>P90</b>	<b>P95</b>
<b>Mujeres</b>							
5-12 años	1,42	1,70	2,06	2,47	2,89	3,32	3,61
13-19 años	1,39	1,60	1,86	2,19	2,60	2,99	3,30
20-29 años	1,60	1,83	2,29	2,84	3,48	4,12	4,41
30-39 años	1,78	2,14	2,68	3,32	4,10	4,69	5,10
40-49 años	1,96	2,35	2,89	3,53	4,18	4,72	5,15
50-59 años	2,01	2,37	2,99	3,66	4,25	4,85	5,18
<b>Varones</b>							
5-12 años	1,31	1,68	2,09	2,50	2,96	3,43	3,74
13-19 años	1,34	1,55	1,91	2,32	2,73	3,27	3,69
20-29 años	1,52	1,75	2,11	2,58	3,14	3,76	4,20
30-39 años	1,75	2,06	2,45	2,89	3,43	3,97	4,28
40-49 años	1,91	2,19	2,65	3,20	3,89	4,54	4,92
50-59 años	2,35	2,60	3,27	3,76	4,43	5,15	5,44
<b>Colesterol de LDL (mg/dL)</b>	<b>P 5</b>	<b>P10</b>	<b>P25</b>	<b>P50</b>	<b>P75</b>	<b>P90</b>	<b>P95</b>
<b>Mujeres</b>							
5-12 años	55	66	80	96	112	129	140
13-19 años	54	62	72	85	101	116	128
20-29 años	62	71	89	110	135	160	171
30-39 años	69	83	104	129	159	182	198
40-49 años	76	91	112	137	162	183	200
50-59 años	78	92	116	142	165	188	201
<b>Varones</b>							
5-12 años	51	65	81	97	115	133	145
13-19 años	52	60	74	90	106	127	143
20-29 años	59	68	82	100	122	146	163
30-39 años	68	80	95	112	133	154	166
40-49 años	74	85	103	124	151	176	191
50-59 años	91	101	127	146	172	200	211

mente (al menos en dos especímenes consecutivos) superior al percentil 95 para su sexo y edad (asumiendo que a partir de los 60 años este valor permanece más o menos constante). En estos pacientes, la presencia de xantomas o el diagnóstico de HF en un familiar de primer grado suponen una confirmación del diagnóstico.

La existencia de historia personal o familiar de infarto agudo de miocardio precoz o de elevación de colesterol en un familiar de primer o segundo grado apoyan el diagnóstico, pero no lo confirman. En este segundo grupo, un diagnóstico genético utilizando las mutaciones puntuales conocidas puede tener un valor predictivo positivo; es decir, si se detecta una mutación conocida y que sabemos que induce un defecto funcional del receptor de LDL, podemos confirmar la existencia de HF. En caso contrario, no podemos descartar la existencia de HF.

Por estas razones, en nuestra opinión es preferible realizar el diagnóstico como cierto (si podemos confirmarlo), o como compatible (por las cifras de LDL y ausencia de otras alteraciones). En ambos casos, el tratamiento individual debe ser el mismo, y el estudio familiar también, por lo que desde el punto de vista práctico cualquier paciente con concentración de colesterol de LDL superior al percentil 95 y en ausencia de otras alteraciones susceptibles de ser tratadas debería ser intervenido con una intensidad similar.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece a Ediciones Doyma S.L. la autorización para reproducir la tabla III, que apareció originalmente publicada en la revista *Medicina Clínica* (13).

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Brown MS, Goldstein JL. Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hipercolesterolemia and atherosclerosis. *Circulation* 1987;76:504-7
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MCR/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20636 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22
3. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47
4. Goldstein JL, Brown MS. The cholesterol quartet. *Science* 2001; 292: 1310-2
5. Innerarity TL, Mahe RW, Wisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1990;31: 1337-49
6. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1993;104-8
7. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grisham NV, Schultz J et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000;290:1771-5
8. Sun XM, Eden ER, Tosi I, Neuwirth CK, Wile D, Naoumova DP et al. Evidence for effect of mutant PCSK9 on apolipoprotein B secretion as the cause of unusually severe dominant hypercholesterolaemia. *Hum Mol Genet* 2005;14:1161-9
9. García CK, Wiklund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M et al. Autosomal recessive hipercolesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001;292:1394-8
10. Pullinger CR, Eng C, Salen G, Shefer S, Batta AK, Erickson SK et al. Human cholesterol-7-alpha-hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype. *J Clin Invest* 2002;110:109-17
11. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The metabolic basis of inherited diseases*, vol. 120. New York: McGraw Hill, 2001:2863-913
12. Descamps O, Leysen X, Van Leuven F, Sèller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001;157:514-8
13. Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A. Perfil lipídico de la población española: Estudio Drece (Dieta y riesgo de enfermedad cardiovascular en España). *Med Clin (Barc)* 1999;113:730-5
14. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EC, Motulsky. Hyperlipidemia in coronary heart disease. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineations of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544-68
15. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group-Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;303:893-6
16. Familial hypercholesterolaemia: report of a second WHO consultation. World Health Organization, Human genetics program. Geneva, 1999

Correspondencia:  
SEQC  
Comisión de Lípidos y Lipoproteínas  
c/ Padilla, 323  
08025 Barcelona