

# Diagnóstico de las Dislipemias Genéticas

Jesús Cebollada  
Serv. Medicina Interna  
Hospital Clínico Lozano Blesa -  
Zaragoza



# Introducción

- 250 millones de personas en el mundo expuestas a muerte cardiovascular prematura por alteración genética responsable de dislipemia
- El tratamiento farmacológico:
  - Normaliza niveles colesterol
  - Previene enf cardiovascular
- Dislipemias genéticas más relevantes:
  - Hipercolesterolemia poligénica
  - Hiperlipidemia familiar combinada
  - Hipercolesterolemia familiar





# **DISLIPEMIAS GENÉTICAS. CONCEPTO**



# Concepto de dislipemia primaria

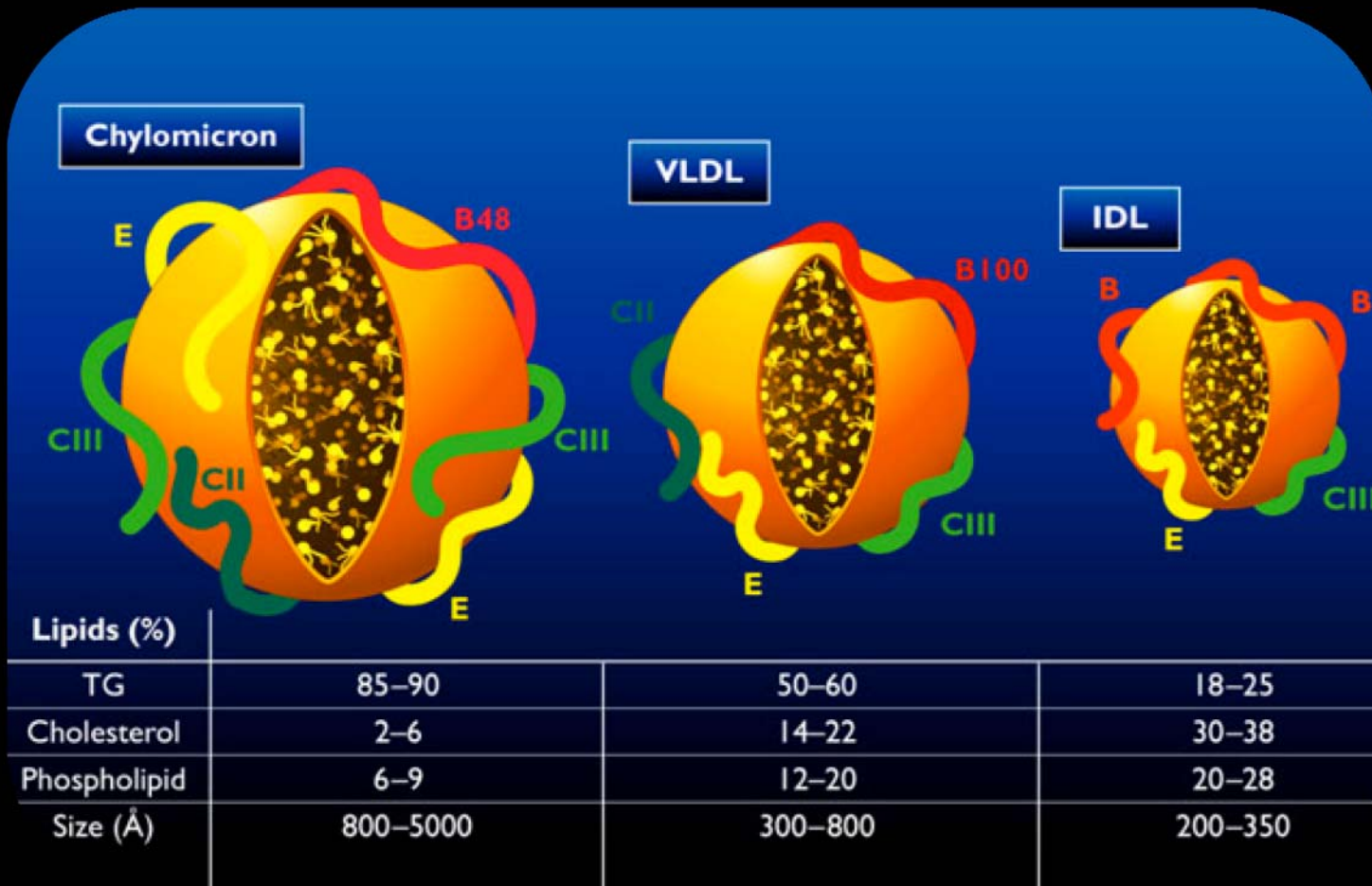
- Alteración del metabolismo de las lipoproteínas.
  - Producción excesiva
  - Déficit de aclaramiento
- 2º a alteración:
  - Lipoproteína
  - Receptor de lipoproteína
- Manifestación:
  - Colest, LDLc, TG o Lp(a) > P<sub>90</sub>
  - Apo A-1 < P<sub>10</sub>





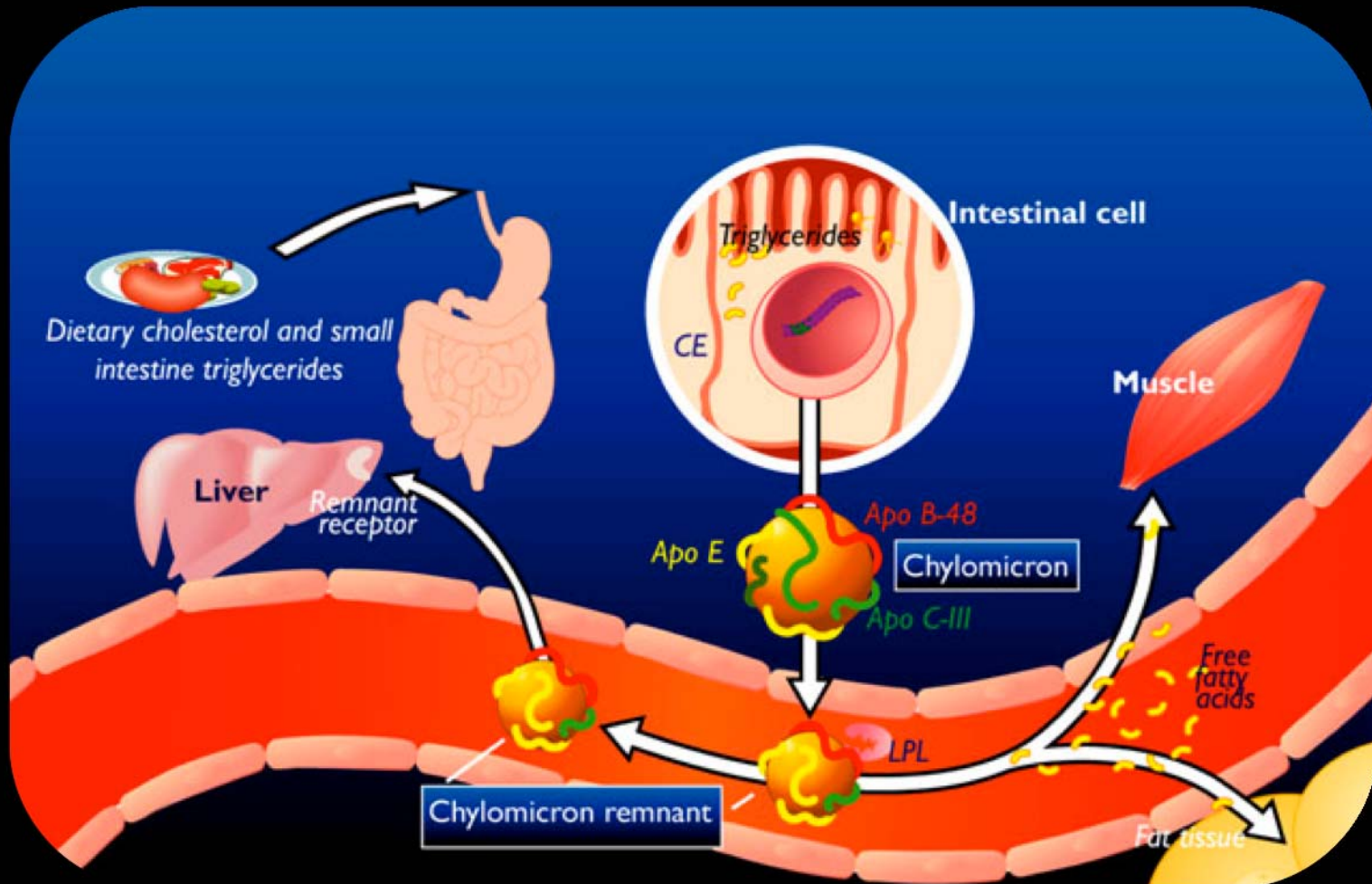


# Lipoproteínas Plasmáticas





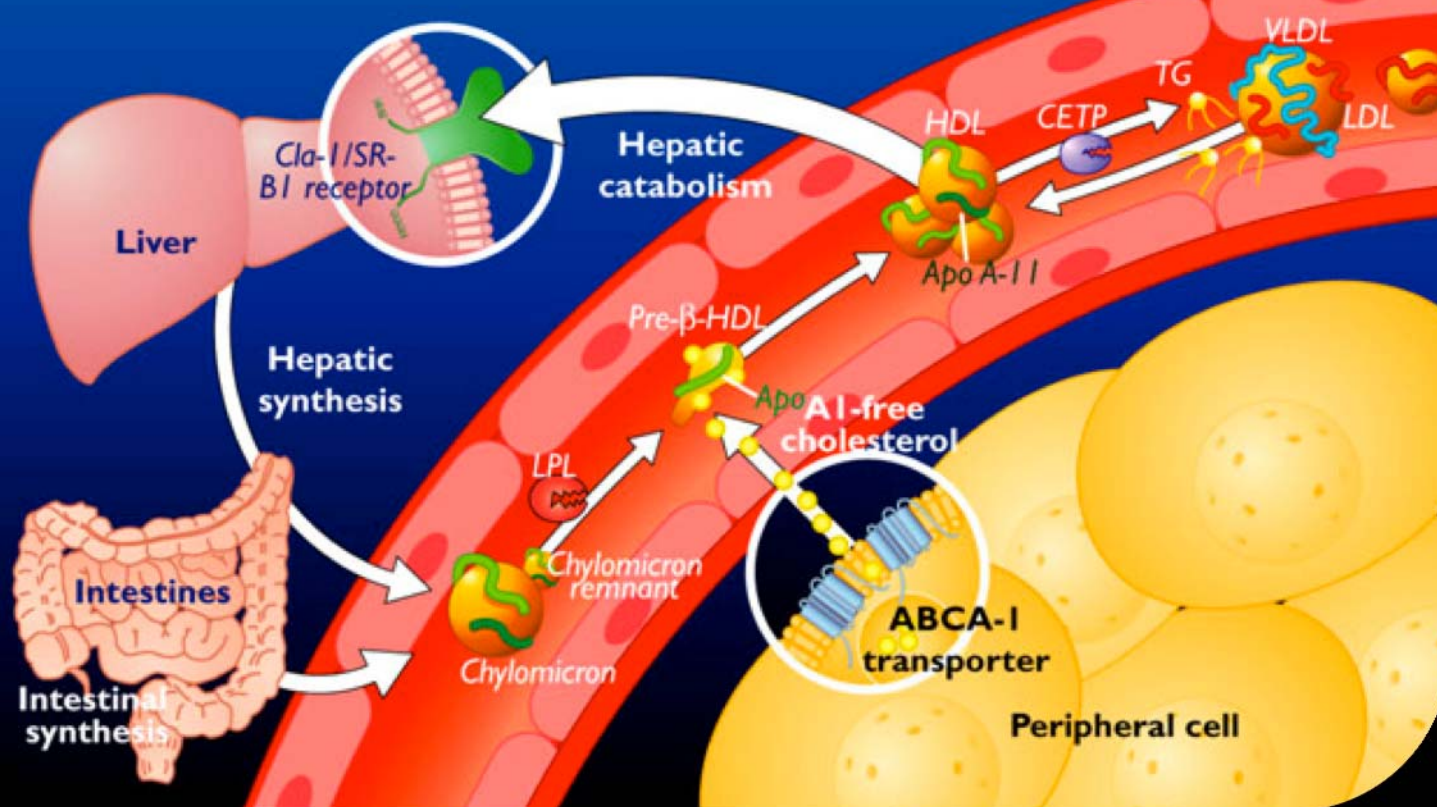
# Metabolismo de las lipoproteínas





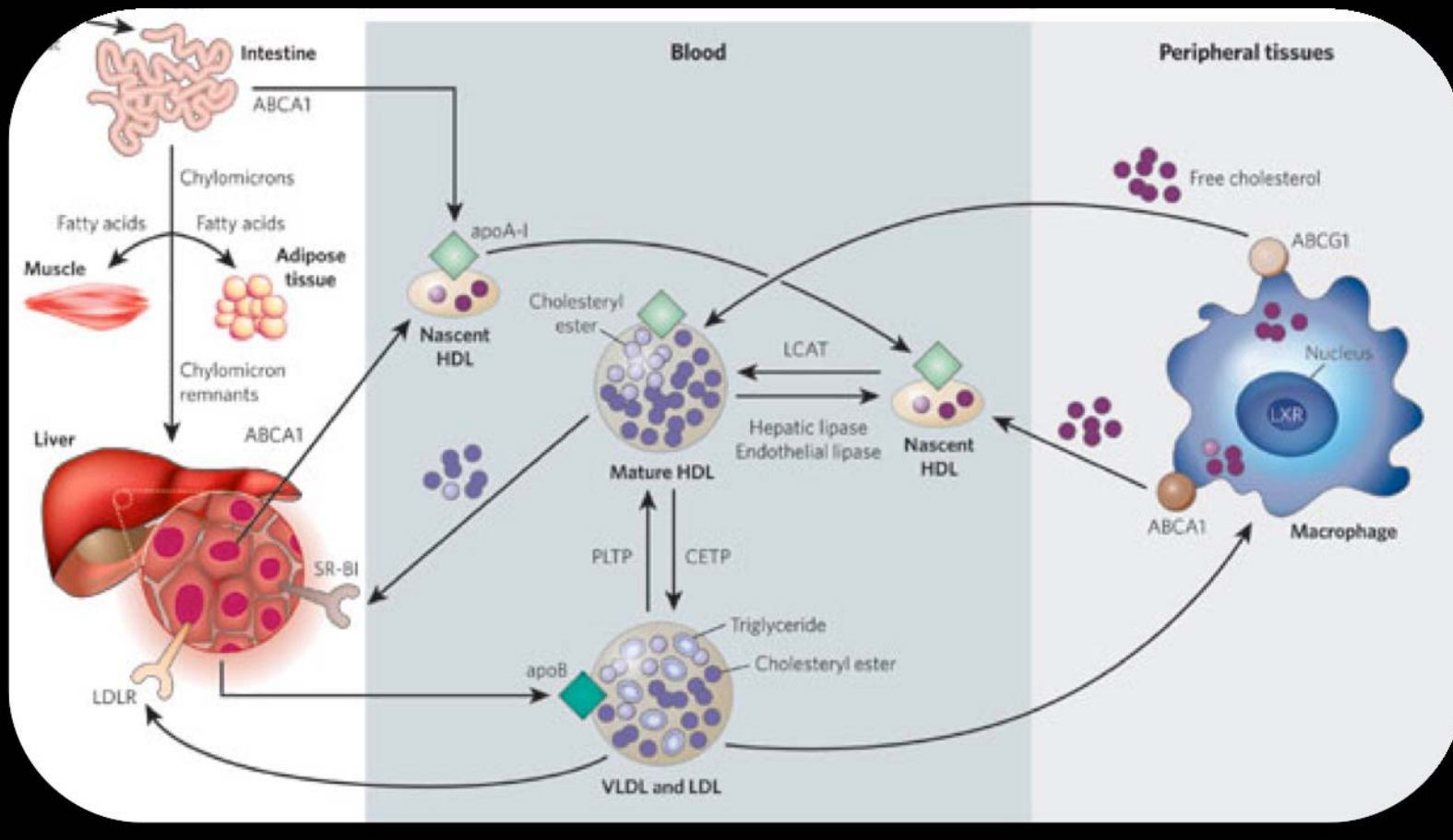


# Metabolismo de las lipoproteínas





# Metabolismo de las lipoproteínas







# DIAGNOSTICO CLÍNICO DE LAS DISLIPEMIAS



# Clasificación Fenotípica de Hiperlipidemias

Fenotipo	Lipoproteínas Aumentadas	Concentración plasmática		Aterogénesis
		Colesterol	Triglicéridos	
I	Qm	N ó ↑	↑↑↑↑	No
IIa	LDL	↑↑	N	+++
IIb	LDL y VLDL	↑↑	↑↑	+++
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++
IV	VLDL	N ó ↑	↑↑	+
V	VLDL y Qm	N ó ↑	↑↑↑↑	+

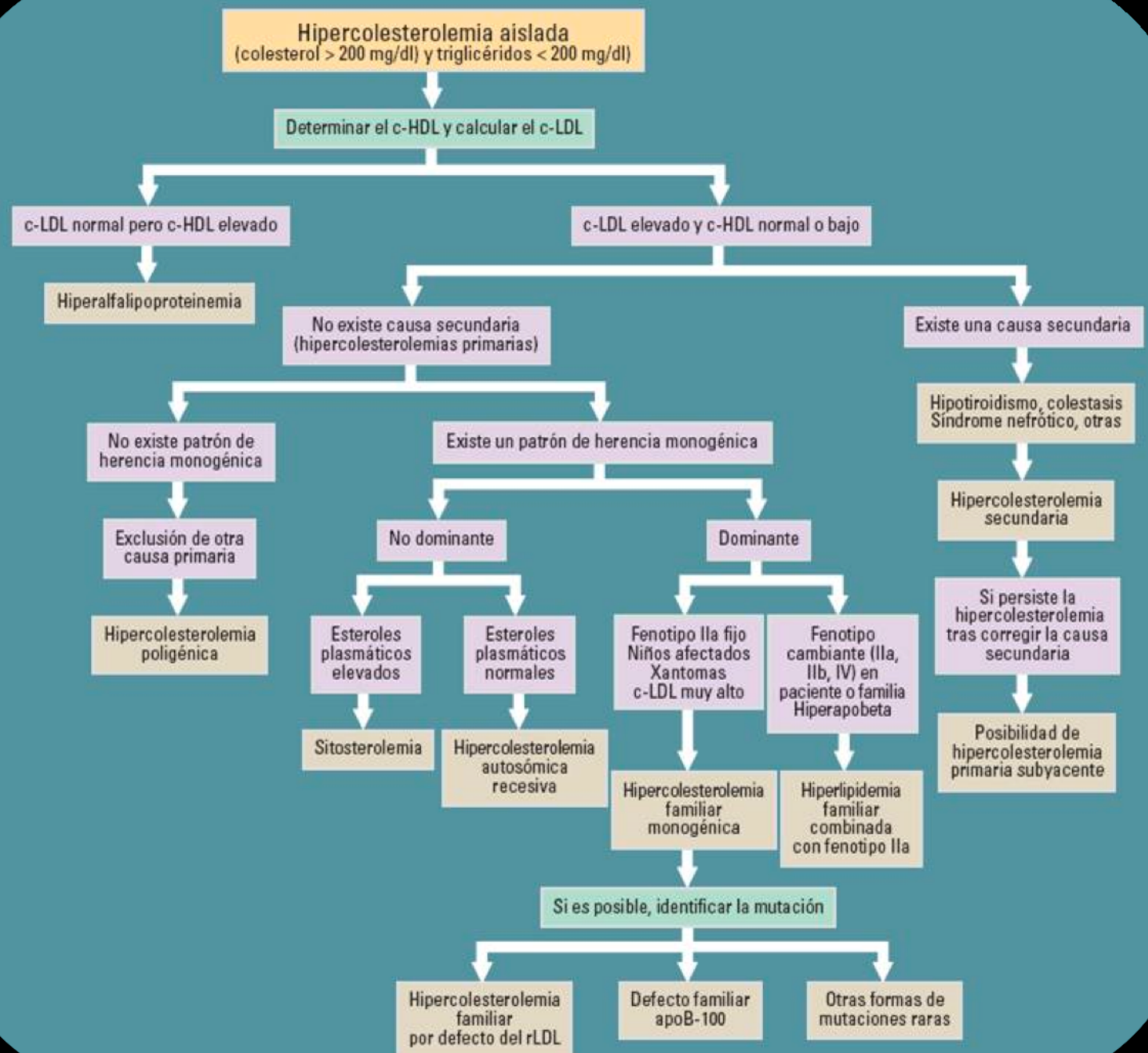




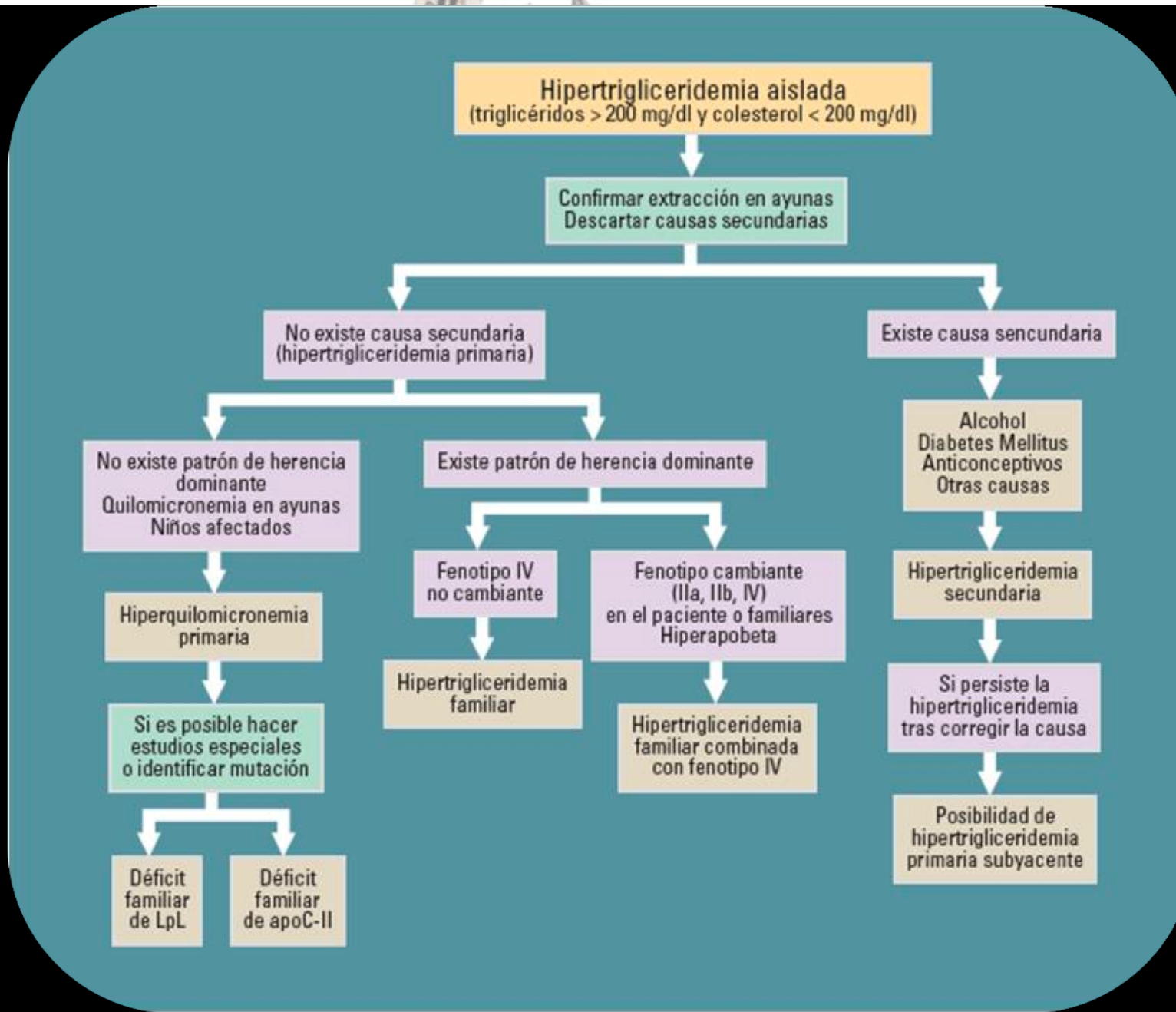
## Clasificación de las dislipemias

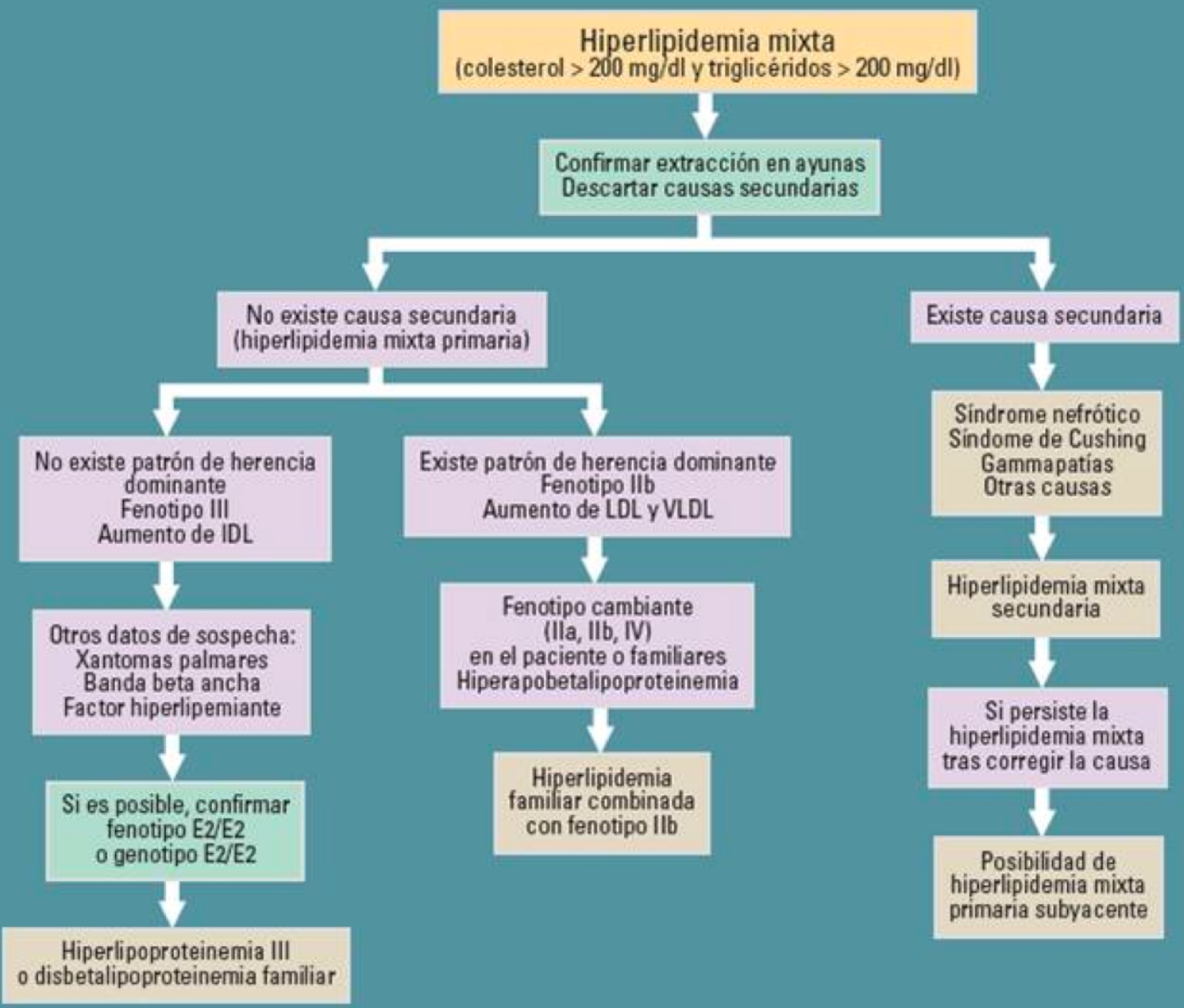
Entidad	Fenotipo	Etiopatogenia	Base metabólica	Herencia	Prevalencia
Hipercolesterolemia familiar monogénica	IIa	Mutación del receptor LDL	↓catabolismo LDL ↑síntesis LDL	Autosómica dominante	Heterocigota 1/500 Homocigota 1/1.000.000
Apoproteína B-100 por afectación del residuo defectuosa familiar	IIa	Mutación del gen apoB 3.500 de la apoB	↓catabolismo LDL ↓interacción LDL receptor	Autosómica dominante	Probablemente 1/500
Hipercolesterolemia poligénica	IIa	Multifactorial genética y ambiental	↓catabolismo ↑síntesis LDL	Poligénica	Probablemente 2/100
Hiperlipemia familiar combinada	IIb, IIa, IV	Desconocida	↑síntesis apo B	Autosómica dominante	1/100
Disbetalipoproteinemia tipo III	III	Fenotipo apo E-2/2 Otras mutaciones de la apo E	↓catabolismo IDL	Autosómica recesiva dominante	1/10.000
Déficit de LPL	I, V	Mutaciones del gen LPL	↓catabolismo quilomicrones	Autosómica recesiva	1/1.000.000
Déficit de apo C-II	I, V	Mutaciones del gen apo C-II	↓catabolismo quilomicrones	Autosómico recesivo	Probablemente 1/1.000.000
Hipertrigliceridemia familiar	IV	Desconocida. En ciertos casos, defectos de la LPL	↓catabolismo VLDL o quilomicrones	Autosómica dominante	1/100

Modificada de: Massana Morán L. IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LDL: lipoproteína de baja densidad; LPL: lipoproteína lipasa; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.













### Hipercolesterolemia Familiar

Desde el nacimiento

Colest > 350

Xantomas tendinosos  
y arco corneal

Ateroescrosis  
precoz: 4ª década

A. Familiares : 50%

### Defecto familiar Apo B-100

Desde el nacimiento

Colest: 250-400

Xantomas tendinosos

Ateroescrosis  
precoz: 4ª década

A. Familiares : 50%

### Hiperlipoproteinemia familiar combinada

1ª década en adelante

Colest: 250-400  
HDL ↓ TG↑

Depósitos lipídicos  
raros

Ateroescrosis  
precoz: 4ª década

A. Familiares: 50%  
1 familiar IIb

### Hipercolesterolemia poligénica

Edad > 20 años

Colest: 250 -350

Depósitos lipídicos: no  
existen

Ateroescrosis:  
6ª década

A. Familiares: 10%



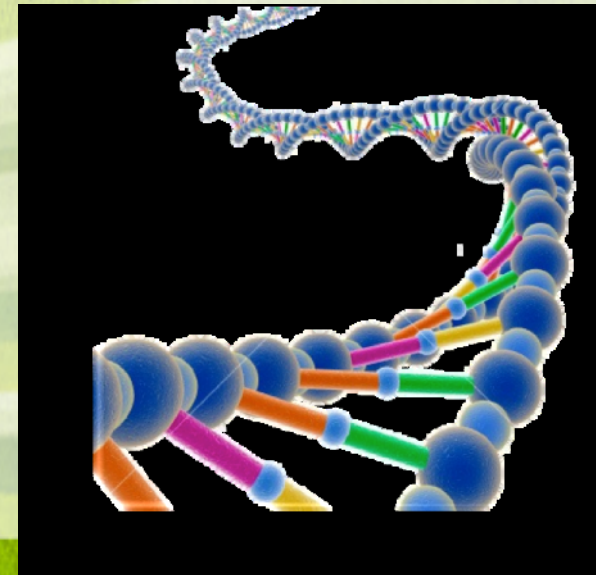
# **HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSÓMICA DOMINANTE**





# Hipercolesterolemia Autosómica Dominante

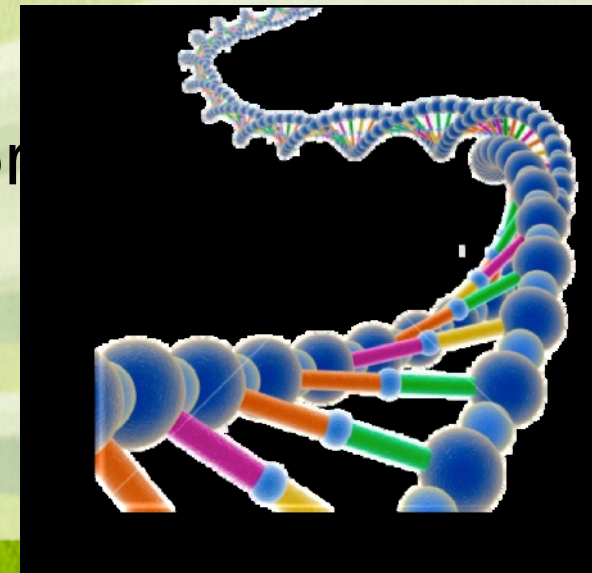
- En hereditaria AD 2ª a mutación en gen:
  - Receptor LDL
  - Apo B-100
  - PCSK9
- Formas:
  - Homocigotas
  - Heterocigotas





# Hipercolesterolemia familiar

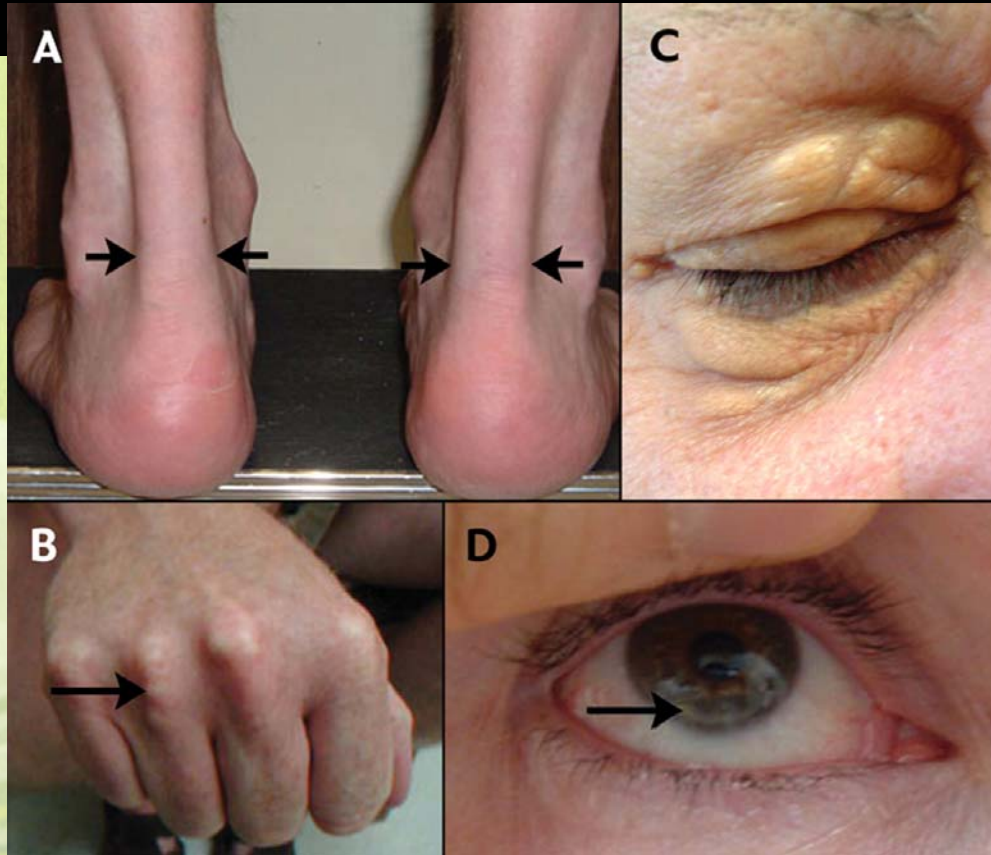
- Caracterizada por:
  - Cifras elevadas ( $> P_{95}$ ) de LDL colesterol
  - Xantomas tendinosos
  - Arco corneal ( $<45$  años)
  - Enfermedad aterosclerótica pr







# Hipercolesterolemia familiar





# Hipercolesterolemia familiar

- Diagnóstico clínico:
  - Simone Broome Register Group
  - US-MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death)
  - Dutch Lipid Clinic Network
- Diagnóstico genético:
  - Secuenciación del gen del receptor LDL
  - DNA-chip (microarray)





# Hipercolesterolemia familiar

- Diagnóstico clínico:
  - Simone Broome Register Group
  - US-MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death)
  - Dutch Lipid Clinic Network
- Diagnóstico genético:
  - Secuenciación del gen del receptor LDL
  - DNA-chip (microarray)



# Simone Broome Register Group

- Colesterol total >290 mg/dL (7.5 mmol/L) o LDL colesterol >190 mg/dL (4.9 mmol/L)  
+  
– Xantomas tendinosos (caso índice o familiar)
  
- “Posible” FH:
  - Colesterol total > 290 mg/dL (7.5 mmol/L) o LDL colesterol >190 mg/dL (4.9 mmol/L)  
+  
– Historia Familiar de infarto de miocardio o historia familiar de hipercolesterolemia (>290 mg/dL)





# US - MEDPED

Total and LDL cholesterol (in parentheses) in mg/dl<sup>a</sup> cut points for diagnosis FH in USA MEDPED Program [47]

Age group (years)	Degree of relationship to closer FH relative			General population	"100%" probability
	First	Second	Third		
<20	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)	240
20-29	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)	260
30-39	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)	280
≥40	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)	300

Expected to diagnose FH with 98% specificity. First: parents, offspring, brother and sister. Second: aunts, uncles, grandparents, nieces, nephews. Third: first cousins, siblings of grandparents. MEDPED Program: Make Early Diagnosis to Prevent Early Death Program.

<sup>a</sup> To covert cholesterol to mmol/l, divide values by 38.7.

**Historia familiar**

**Puntuación**

Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz

1

Familiar de primer grado con c-LDL > P-95

1

Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal

2

Niño menor de 18 años con c-LDL > P95

2

**Historia personal**

Antecedentes de cardiopatía coronaria precoz

2

Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (< 55 años en hombres y < 60 años en mujeres)

1

**Examen físico**

Xantomas tendinosos

6

Arco corneal (< 45 años)

4

**Análítica con TG normales**

c-LDL > 300 mg/dl

8

c-LDL 250-329 mg/dl

5

c-LDL 190-249 mg/dl

3

c-LDL 155-189 mg/dl

1

**Análisis genético**

Mutación en gen receptor LDL

8

Fuente: OMS, MED-PEP 1999. c-LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

**Cierto:  $\geq 8$  Probable: 6-7**

**Possible: 3-5**





# Limitaciones del diagnóstico clínico

- Valor de los criterios clínicos:
  - Sensibilidad y especificidad  $\cong 70\%$
- Poca capacidad discriminatoria de niveles Colest y LDLc
  - Especialmente en jóvenes
- Xantomas y Arco corneal raros en heterocigotos



# Hipercolesterolemia familiar

- Diagnóstico clínico:
  - Simone Broome Register Group
  - US-MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death)
  - Dutch Lipid Clinic Network
- Diagnóstico genético:
  - Secuenciación del gen del receptor LDL
  - DNA-chip (microarray)





# Diagnóstico Genético

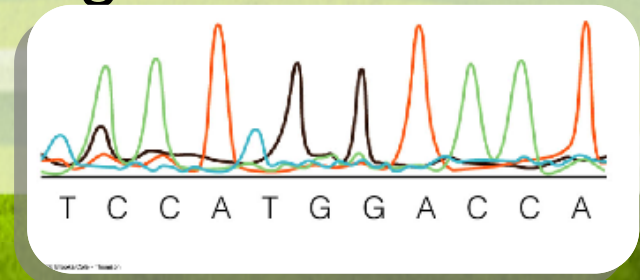
- Descritas mutaciones:
  - >1000 gen LDLr
  - 4 gen ApoB
  - 9 gen PCSK9
- Técnicas:
  - Secuenciación del gen LDLr
  - DNA-chip: Lipochip®





# Secuenciación gen LDLr

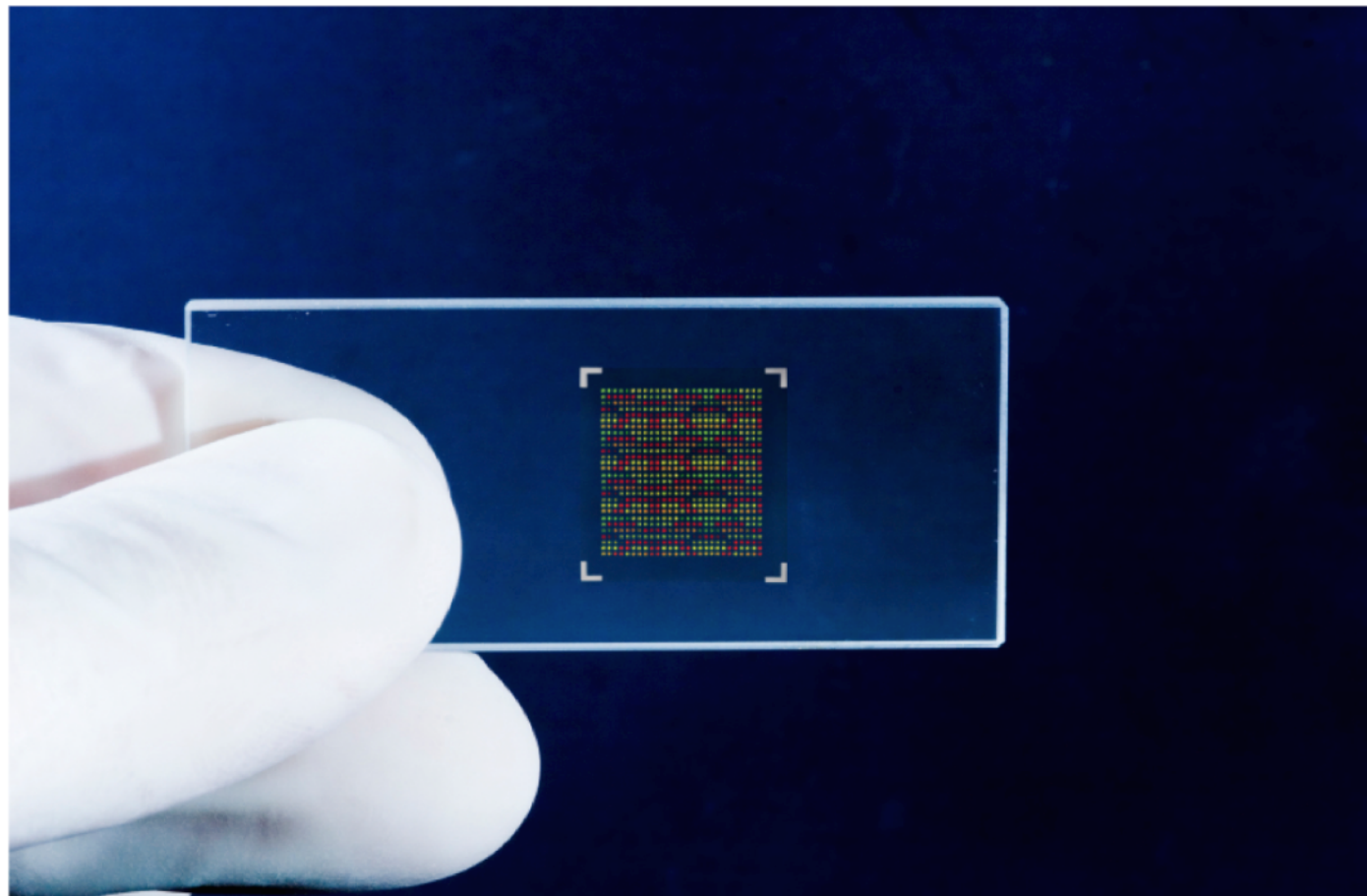
- Establece diagnóstico de certeza
- Identifica de forma completa el gen LDLr
- Reconoce mutaciones no descritas
- Limitaciones:
  - Coste económico
  - No generalizable para screening





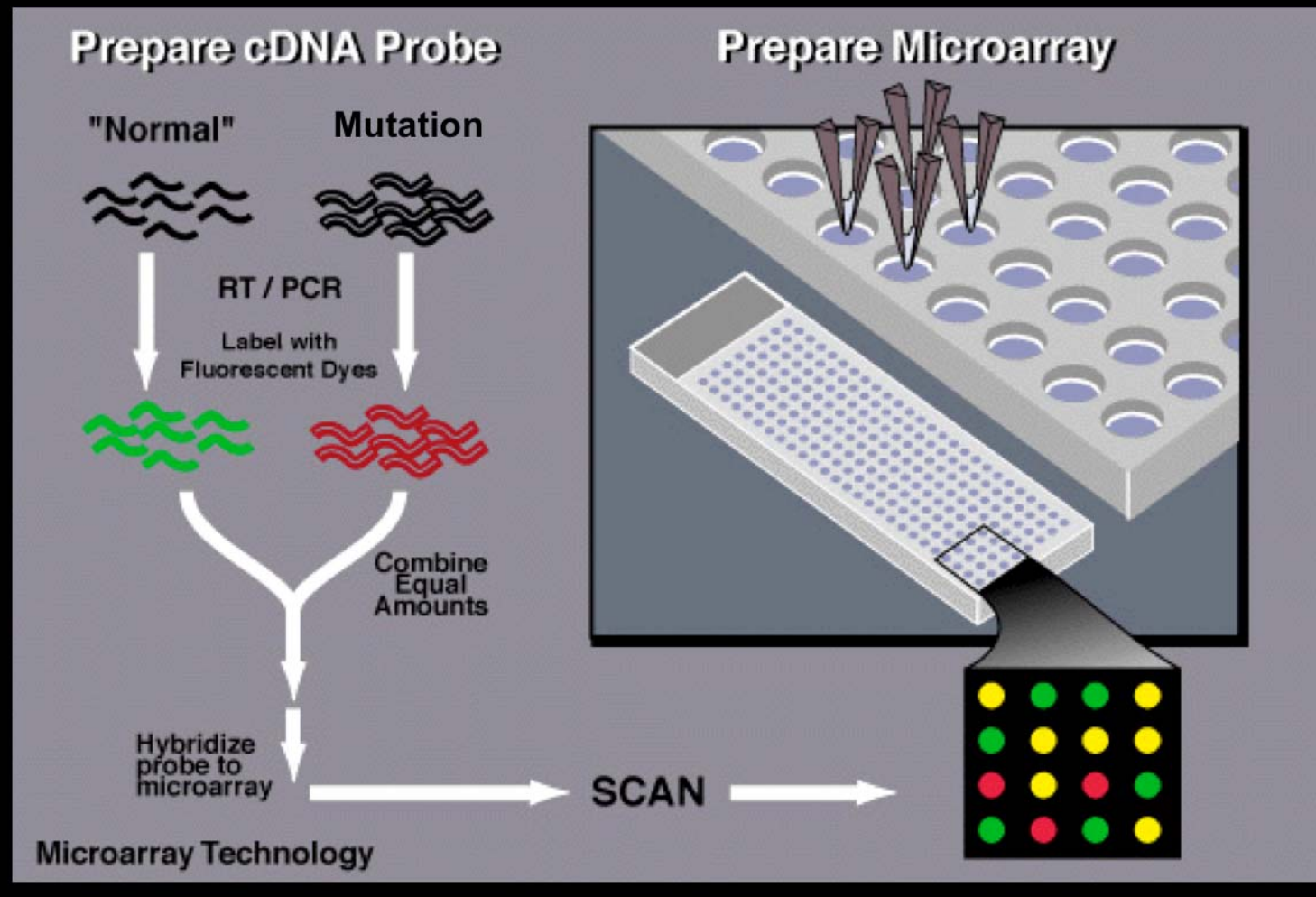


# ID de Abip®





# DNA-chip



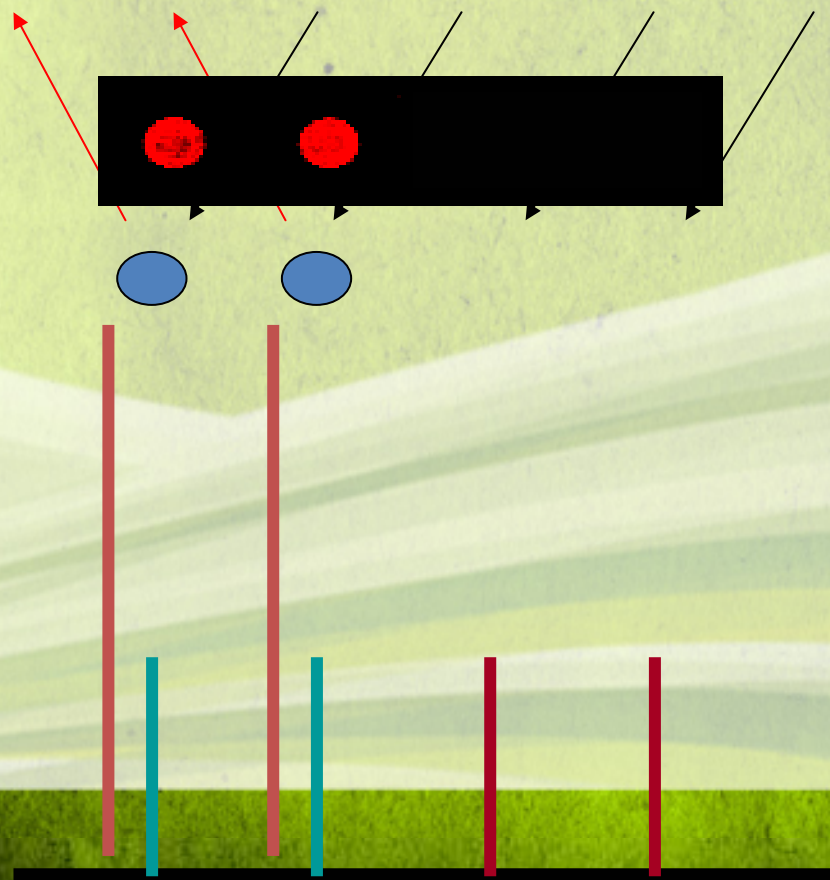




# Principio Básico

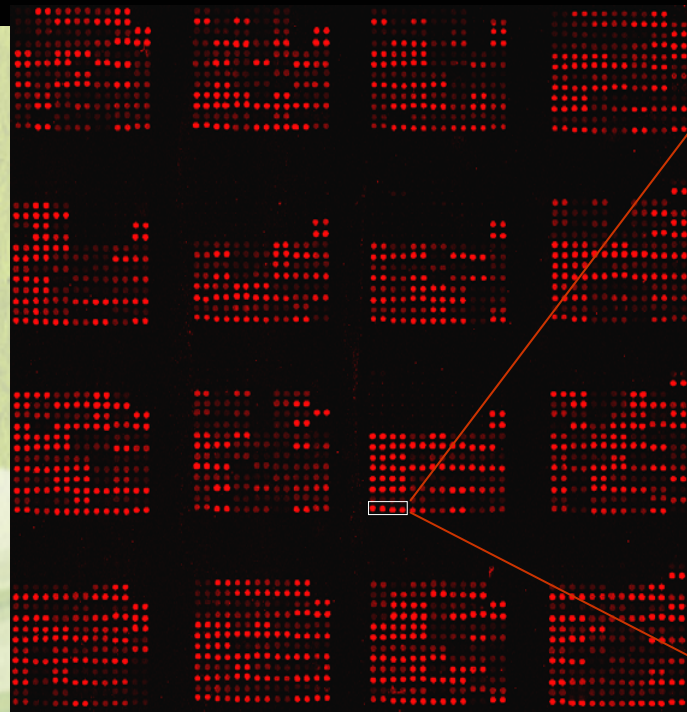
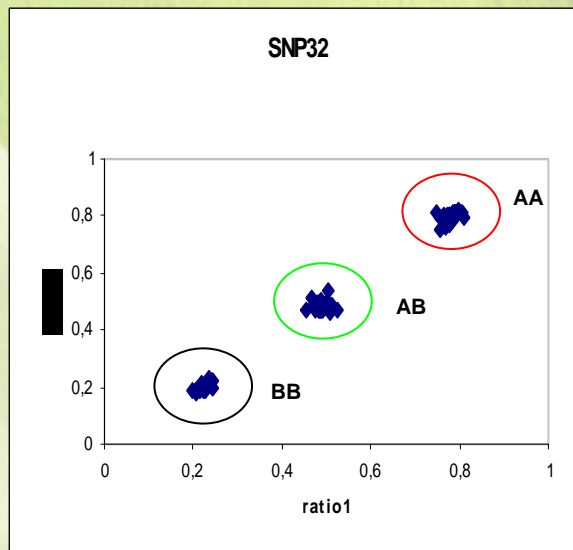
Fluorescencia

LÁSER





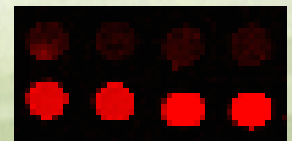
# Análisis



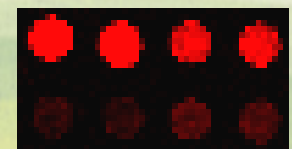
a) Heterozygous AB



b) Homozygous AA



c) Homozygous BB





# CENTROS PARTICIPANTES EN ESTUDIO GENETICO

Escuela de Verano de Medicina Interna

SEMI

FEMI

Asociación Española de Genética



**Centros participantes**  
**68**



# Validación Lipochip®

## Comparison of Genetic Versus Clinical Diagnosis in Familial Hypercholesterolemia

- **Objetivo:**
  - Mejorar el diagnóstico clínico de la HF
  - Establecer la indicación del análisis genético en las Hipercolesterolemias Autosómicas Dominantes





Table 1  
Clinical and laboratory characteristics of the test population

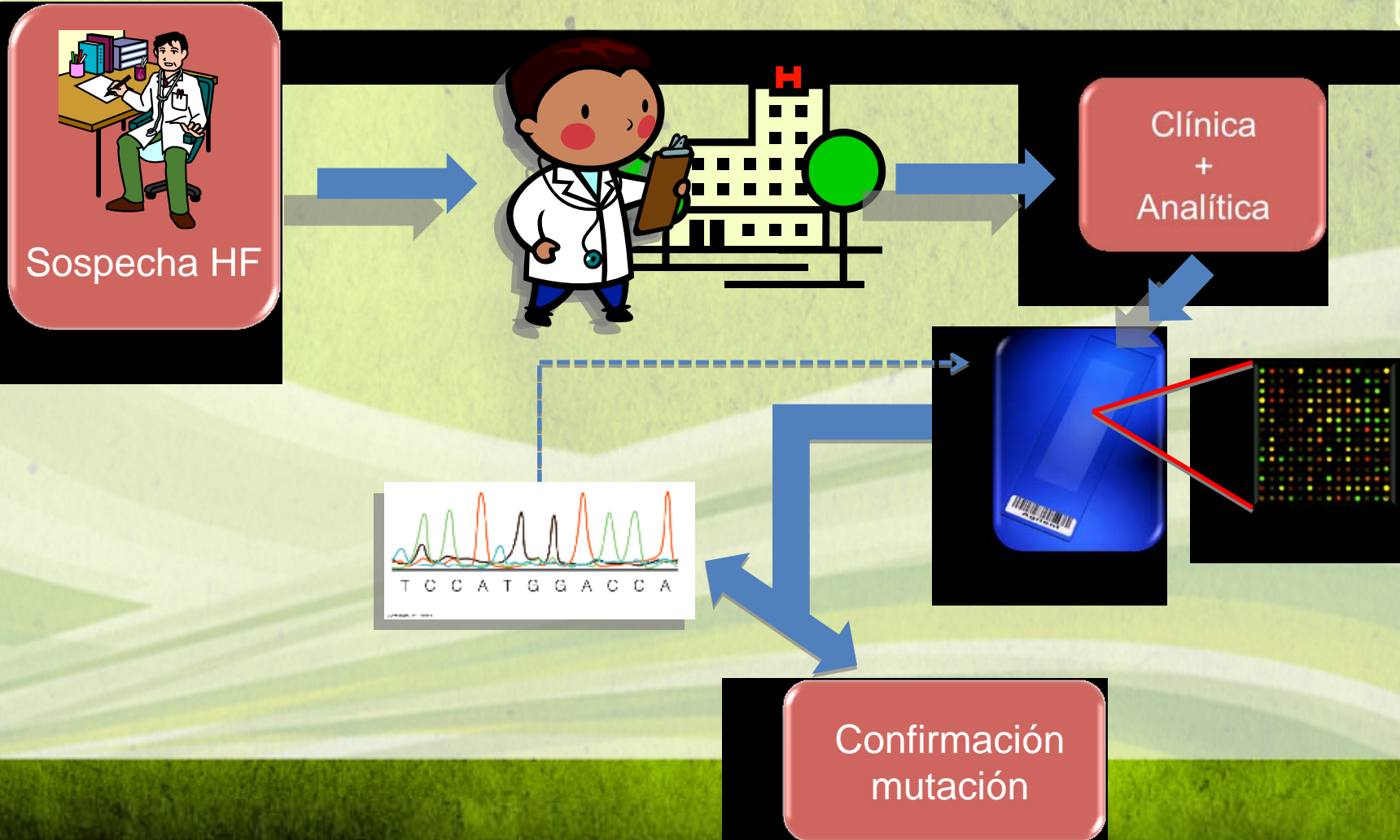
Variable	n (%) With Data	LDLR/APOB- (n = 366 [44.4%])	LDLR/APOB+ (n = 459 [55.6%])	p Value
Family history of premature coronary or vascular disease	824 (99.9%)	124 (34%)	229 (50%)	0.000
Family history of TX	405 (49.1%)	12 (12%)	192 (63%)	0.806
Children with LDL cholesterol >95th percentile	542 (65.7%)	96 (62%)	310 (80%)	0.000
Personal history of CAD*	825 (100%)	42 (12%)	63 (14%)	0.000
Personal history of CAD*	825 (100%)	42 (12%)	63 (14%)	0.335
Age at first coronary event (yrs)	105 (12.7%)	50 ± 10	47 ± 10	0.093
Peripheral or cerebrovascular disease	825 (100%)	6 (1.6%)	11 (2.4%)	0.885
Arcus cornealis (<45 years)	326 (87.2%)	9 (7.8%)	38 (18.1%)	0.001
TX	825 (100%)	18 (5%)	177 (39%)	0.011
Total cholesterol (mg/dl)	825 (100%)	319 ± 51	377 ± 72	0.000
Triglycerides (mg/dl)	825 (100%)	122 (86-189)	97 (68-139)	0.000
LDL cholesterol (mg/dl)	825 (100%)	237 ± 49	302 ± 69	0.465
				0.000
				0.138

Data are expressed as mean ± SD, number (percentage), or median (interquartile range).

\* CAD was considered in the presence of a documented history of myocardial infarction, coronary artery bypass graft surgery, percutaneous transluminal coronary angioplasty, or angina pectoris with angiographically confirmed coronary atherosclerosis (>50% stenosis).



# Diagnóstico en la práctica clínica







## Importancia del diagnóstico mediante DNA-chip

- Supone el diagnóstico de certeza de FAD
- Permite screening de familiares
  - Incluso niños
- Solo debe ser realizado un vez
- Mejora adherencia al tratamiento
- Repercusión económica en el paciente

# II Escuela de Verano de Medicina Interna



**SEMI**  
SOCIETAT ESPANOLA DE MEDICINA INTERNA  
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

**FEMI**  
FEDERACIÓ ESPANOLA DE MEDICINA INTERNA

Grupo de formación  
**SEMI**

