

## Hipercolesterolemias graves en pediatría. Presentación de dos casos

### *Severe hypercholesterolemia in children. Presentation of two cases and update of the literature*

Dra. María B. Araujo<sup>a</sup>, Dra. María Sol Pacce<sup>a</sup>, Dra. Mónica Bravo<sup>a</sup>, Dra. Ana María Pugliese<sup>a</sup> y Dra. Carmen Mazza<sup>a</sup>

#### RESUMEN

La hipercolesterolemia familiar es uno de los trastornos genéticos más comunes y aporta información sustancial sobre papel etiológico que el colesterol LDL tiene para el desarrollo de la aterosclerosis. Se presentan dos pacientes con hipercolesterolemia grave. Se remarca la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano para evitar o demorar la enfermedad ateromatosa y la enfermedad coronaria precoz.

**Palabras clave:** lípidos, hipercolesterolemia, hipercolesterolemias monogénicas, hipercolesterolemia familiar homocigota, tratamiento hipolipemiente.

#### ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia is one of the most common genetic disorders and it provides the best evidence on the etiologic role of LDL-cholesterol for arterosclerosis development. Two patients with severe hypercholesterolemia had been presented. Importance of early diagnosis and treatment has been stated to avoid or delay atherosclerosis and coronary heart disease.

**Key words:** lipids, hypercholesterolemia, monogenic hypercholesterolemia, homozygous familial hypercholesterolemia, hyperlipidemia treatment.

La hipercolesterolemia familiar es uno de los trastornos genéticos más comunes y brinda datos inmejorables sobre el papel etiológico del colesterol LDL en el desarrollo de la aterosclerosis.<sup>1-3</sup>

En el año 2006 se publicó un consenso de reducción de riesgo cardiovascular en pacientes pediátricos de alto riesgo. Se definió entonces como hipercolesterolemias graves a las hipercolesterolemias monogénicas con evidencia clínica o anatomopatológica de manifestaciones de enfermedad coronaria antes de los 30 años.<sup>4,5</sup> Este artículo presenta dos pacientes, hermanos, con hipercolesterolemia grave.

a. Servicio de Nutrición.

Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

#### Correspondencia:

Dra. María B. Araujo: maribearaujo@yahoo.com.ar

#### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 5-1-2011

Aceptado: 16-2-2011

#### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

##### Paciente 1

Paciente de 12 años de edad, de sexo femenino, oriunda de Orán, Salta. Concorre al consultorio de nutrición de nuestro hospital, en compañía de sus padres y hermano con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigota.

El diagnóstico se había realizado a los 5 años de edad por presentar xantomas cutáneos y dosaje de colesterol total (CT) de 556 mg/dl y LDL 410 mg/dl. Fue tratada con dieta restringida en grasa y colesterol hasta los 11 años, en que se le indica tratamiento farmacológico con sinvastatina 10 mg/d y colestiramina 4 mg/d.

Como antecedentes familiares presenta un hermano con concentraciones similares de colesterol y otros dos hermanos sanos. Los padres también presentan hipercolesterolemia, pero con valores más bajos (heterocigotas) (Figura 1).

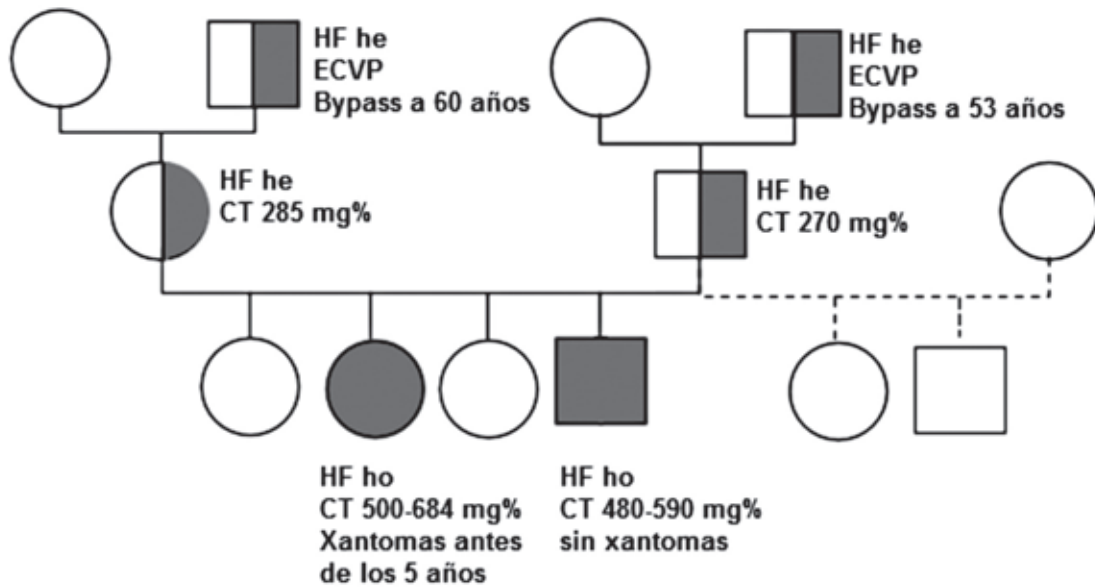
En la primera consulta a nuestro hospital se observaron en el examen físico xantomas cutáneos tuberosos y planos en rodillas, glúteos y codos, y xantomas tendinosos en la región aquileana (Figura 2). Su perfil lipídico presentaba CT 500 mg/dl, LDL 410 mg/dl, HDL 44 mg/dl y triglicéridos 81 mg/dl.

El crecimiento y desarrollo eran adecuados, con talla en Plo 50 e IMC en Plo 25.

Se realizó la primera ecografía de vasos de cuello, que mostró la íntima de la arteria carótida izquierda irregular, con una placa de ateroma de 2,4 mm en la carótida común izquierda. En ambas carótidas se observó disminución de la luz arterial del 50% (Figura 2). Se realizó un ecocardiograma que informó válvula aórtica bicúspide con estenosis e insuficiencia valvular leve.

Se medicó con atorvastatina, con una dosis inicial de 10 mg/d, que se aumentó progresivamente hasta una dosis máxima de 80 mg/día; y ezetimibe 10 mg/d. Con el tratamiento farmacológico en dosis máximas, el LDL alcanzó un valor de 336 mg/dl, un 18% de descenso con respecto al LDL inicial. Se indicó además ácido acetilsalicílico (AAS) 50 mg/d, y vitamina E 200 mg/día por

FIGURA 1. *Familiograma*



HF, hipercolesterolemia familiar; he, heterocigota; ho, homocigota; ECVP, enfermedad cardiovascular prematura; CT, colesterol total.

FIGURA 2. *Imágenes de la paciente 1, en primera consulta. 1 y 2, xantomas en ambos codos; 3, en pies; 4 en rodillas; 5, ecografía de carótida derecha con estenosis luminal del 50%.*



su efecto antioxidante. A los 45 días del ingreso, la paciente comenzó el tratamiento con recambio plasmático terapéutico (RPT) cada 15 días. Los procedimientos de RPT fueron bien tolerados y con marcado descenso del colesterol LDL, con valores de LDL posteriores al procedimiento de 70-90 mg/dl. Dada la gran distancia existente entre el domicilio familiar y el hospital, los RPT debieron espaciarse con intervalos que variaron entre 15 y 45 días (Figura 3).

**Paciente 2**

El hermano ingresó al hospital a los 8 años de edad y, al momento de la primera consulta, no presentaba alteraciones vasculares, ni lesiones en piel. Los valores de colesterol total y colesterol LDL fue-

ron de 542 y 408 mg/dl respectivamente; desde los 5 años cumplía dieta hipolipemiente. El crecimiento fue normal con talla en Plo 25 e IMC Plo 50. Comenzó tratamiento farmacológico y llegó a recibir atorvastatina 40 mg/d y ezetimive 10 mg/d, AAS 50 mg/día y vitamina E 200 mg/día. Con la dieta y el tratamiento farmacológico descendió el LDL un 22% (310 mg/dl). Al año del tratamiento farmacológico se decidió comenzar con RPT, por no haber alcanzado concentraciones de colesterol aconsejable y por considerarse, recién entonces, el procedimiento técnicamente posible en este paciente. Tuvo buena tolerancia y respuesta con descensos de fracciones lipídicas similares a los de su hermana.

La *Tabla 1* resume datos de laboratorio y antropométricos de ambos pacientes.

FIGURA 3. Niveles de colesterol LDL preplasmaféresis y posplasmaféresis en los primeros 6 meses de tratamiento.

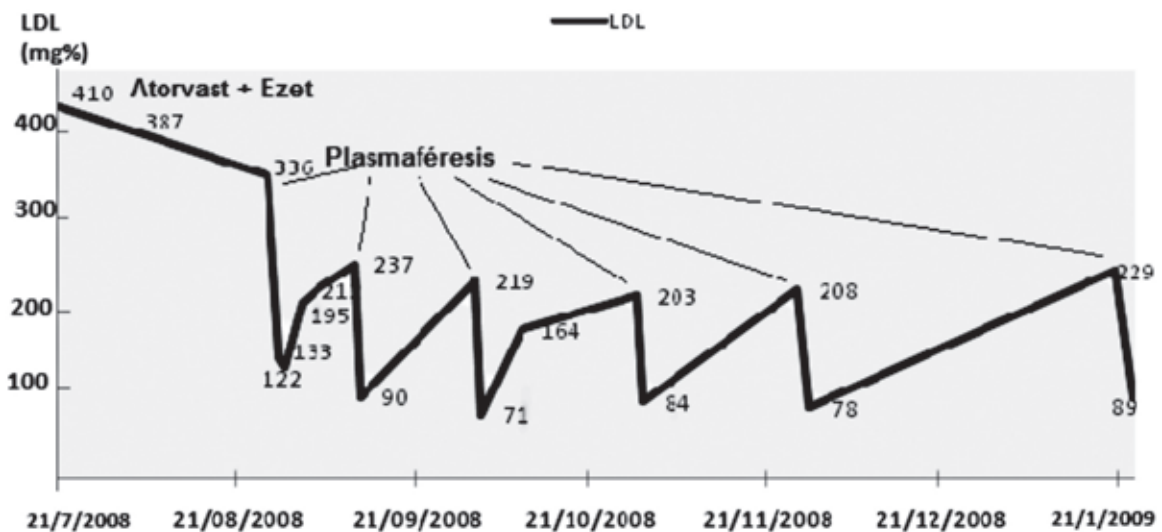


TABLA 1. Datos de laboratorio y antropometría en primera y última consultas.

	Paciente 1		Paciente 2	
	Primera consulta	Última consulta	Primera consulta	Última consulta
Hemoglobina (g/dl)	11,2	12,7	11	11,9
Albumina (g/dl)	3,8	4,2	4	4,73
GOAT (UI/l)	33	42	40	43
GPT (UI/l)	30	35	37	36
CPK (UI/l)	78	80	90	67
Creatinina (mg/dl)	0,5	0,6	0,6	0,7
TSH (uU/ml)	2,3	-	3,5	-
T3 (ng/ml)	1,5	-	1,8	-
T4 (ug/ml)	8	-	7,4	-
IMC (P/T <sup>2</sup> )	16,6, Plo 25	18,5, Plo 25	15,7, Plo 50	18,6, Plo 75
Talla (m)	1,51 m, Plo 50	1,61 m, Plo 50	1,23, Plo 25	1,39, Plo 25

A los 3 años de tratamiento, los dos pacientes presentan buena tolerancia al tratamiento con un adecuado desarrollo. La paciente 1 remitió en forma parcial la placa de ateroma, con mejoramiento de la luz arterial según ecografía Doppler y disminuyó en forma notoria las lesiones xantomatosas. El paciente 2 no presenta a los 3 años de seguimiento lesiones de piel, ni arteriales.

Ambos pacientes son seguidos por un equipo interdisciplinario formado por médico especialista en nutrición y nutricionista, cardiólogo infantil, médico hemoterapeuta y pediatra.

## COMENTARIO

El diagnóstico de las hipercolesterolemias graves monogénicas se realiza por evaluación clínica y del árbol familiar, por el perfil lipídico y por estudios de ADN para identificar las distintas mutaciones.<sup>1,5,6</sup>

Probablemente se trate de dos casos de HF homocigota, aunque no lo pudimos confirmar por estudios genéticos, el cuadro clínico y la historia familiar son compatibles. El árbol genealógico ayuda a diferenciar la hipercolesterolemia familiar homocigótica, ya que ambos padres presentan hipercolesterolemia (forma heterocigota).

Es una enfermedad autosómica dominante producida por mutaciones en el gen del receptor de LDL que altera su función y provoca un defecto en el aclaramiento plasmático del LDL. Se han descrito ya más de 900 mutaciones del gen. Las manifestaciones clínicas, edad de comienzo y gravedad del compromiso cardiovascular dependen del tipo de defecto genético; son más graves y tempranas en los casos de mutaciones de receptor nulo. La forma heterocigótica de la enfermedad tiene una prevalencia aproximada de 1/500 en distintas poblaciones. La forma homocigota, en cambio, es muy rara, con una prevalencia calculada en 1/1 000 000. Los pacientes con HF heterocigota presentan aumento del colesterol que duplican aproximadamente los valores normales, xantomas tendinosos que aparecen después de los 20 años y mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura.<sup>15</sup>

La HF homocigota se presenta con un fenotipo mucho más grave, con valores de colesterol de 500-1000 mg%. Desde muy temprano en la infancia se pueden encontrar los xantomas cutáneos planos o tuberosos, los xantomas tendinosos y los arcos corneales. Las manifestaciones cardíacas más comunes de la HF homocigota son los ateromas en la válvula y la raíz aórtica. Si la enfermedad es dejada a su libre evolución, ya

en la pubertad, todos los pacientes presentarán algún grado de compromiso ateromatoso de la aorta ascendente con estenosis del ostium coronario. Antes de los 30 años, y muchas veces en la primera década de la vida, puede haber muerte súbita, insuficiencia coronaria e infarto agudo de miocardio.<sup>7,8</sup>

El objetivo del tratamiento en estos pacientes es evitar, o por lo menos demorar, el compromiso de la válvula aórtica y la enfermedad coronaria. Si el tratamiento hipolipemiante comienza después de los 10 años, como se recomienda para otro tipo de dislipemias, no alcanza para prevenir la estenosis aórtica. West y col., describieron, 25 años atrás, la evolución de cuatro hermanos con HF homocigota. Dos de ellos no recibieron tratamiento alguno antes de los 10 años; un tercer hermano recibió tratamiento, pero no bajó su colesterolemia. Los tres fallecieron a los 3, 9 y 10 años. El cuarto hermano comenzó tratamiento al año de edad con dieta y fármacos, y a los 15 años no presentaba xantomas ni evidencia de ECV.<sup>9</sup>

La recomendación actual es conseguir un descenso efectivo del colesterol desde muy temprana edad, inmediatamente después del diagnóstico, tratando de evitar las cirugías cardiovasculares de alta mortalidad. El diagnóstico molecular no es un requisito para iniciar el tratamiento.<sup>10,11</sup>

Los pilares del tratamiento en la HF graves son los fármacos hipolipemiantes, como las estatinas y el ezetimibe,<sup>10-12</sup> la dieta restringida en grasas y el recambio plasmático terapéutico.<sup>13</sup> Eventualmente, se puede plantear el trasplante hepático si no se consigue detener el avance de la enfermedad cardiovascular o si el paciente requiere trasplante cardíaco.<sup>14,15</sup>

En los casos presentados, ambos pacientes demoraron su tratamiento y la paciente 1 presentaba, ya en la primera consulta en nuestro centro, compromiso cardiovascular. Actualmente reciben tratamiento con buena respuesta. Nuestro desafío es poder organizarlo sin alterar su calidad de vida y que puedan mantenerlo en el tiempo. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein J, Hobbs H, Brown M. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet A, Valle D, et al., (ed). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. Nueva York: McGraw Hill; 2001. págs.2863-2913.
2. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(8):1998-2004.
3. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman 3rd WP, et

- al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650-1656.
4. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman L, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006;114(24):2710-38.
  5. Kwiterovich P Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):4200-4209.
  6. Vergotine J, Thiart R, Langenhoven E, Hillermann R, et al. Prenatal diagnosis of familial hypercholesterolemia: importance of DNA analysis in the high-risk South African population. *Genet Couns* 2001;12(2):121-127.
  7. Haitas B, Baker SG, Meyer TE, Joffe BI, Seftel HC. Natural history and cardiac manifestations of homozygous familial hypercholesterolemia. *Q J Med* 1990;76(279):731-740.
  8. Shankarappa RK, Moorthy N, Bhat SP, Dwara Kaprasad R, Nanjappa MC. The challenge produced by familial homozygous hypercholesterolemia when treating premature coronary arterial disease in the young. *Cardiol Young* 2009;19(3):257-63.
  9. West R, Gibson P, Lloyd J. Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: an informative sibship. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6502):1079-80.
  10. Naoumova R, Thompson G, Soutar A. Current management of severe homozygous hypercholesterolemias. *Curr Opin Lipidol* 2004;15(4):413-422.
  11. Marais AD, Firth JC, Blom DJ. Homozygous familial hypercholesterolemia and its management. *Semin Vasc Med* 2004;4(1):43-50.
  12. Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, Pilcher GJ, et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;150(2):421-428.
  13. Beigel R, Beigel Y. Homozygous familial hypercholesterolemia: long term clinical course and plasma exchange therapy for two individual patients and review of the literature. *J Clin Apher* 2009;24(6):219-24.
  14. Maiorana A, Nobili V, Calandra S, Francalanci P, et al. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant* 2011;15(2):E25-9.
  15. Kakaei F, Nikeghbalian S, Kazemi K, Salahi H, et al. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia: two case reports. *Transplant Proc* 2009;41(7):2939-41.