

## Clínica y genética de la hipercolesterolemia familiar en Mallorca

E. M. Martorell Mateu, M. Puigserver Colom<sup>1</sup>

Hospital Comarcal d'Inca.  
1- Centre Salut Inca.

---

### Resumen

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad monogénica del metabolismo lipídico mejor conocida. La enfermedad se caracteriza por la presencia de xantomas, elevados niveles plasmáticos de cLDL y cardiopatía isquémica prematura debida al desarrollo de arteriosclerosis coronaria. En este trabajo realizamos el diagnóstico genético, a través de estudio del DNA, de los pacientes que presentaban características clínicas de HF de la Isla de Mallorca. La aplicación de las técnicas de biología molecular al estudio de la HF permite realizar un diagnóstico inequívoco en estos pacientes, iniciar un tratamiento precoz para intentar evitar las complicaciones ateroscleróticas de la enfermedad. Los objetivos que se plantean son: estudiar la prevalencia de mutaciones en el gen del LDLR, en los pacientes con criterios clínicos de HF en la población de Mallorca. Conocer el tipo y características de las distintas mutaciones en el gen LDLR responsables de HF en la Isla. Evaluar la repercusión de las distintas mutaciones. Conocer la frecuencia de manifestaciones clínicas (xantomas tendinosos, arco corneal, xantelasmas, tendinitis aquilea, HTA y DM) y conseguir el tratamiento adecuado y precoz de los individuos con HF. De la población de Mallorca se recogieron 212 casos con criterios clínicos de HF, de éstos se seleccionaron 65 casos índices (CI) que cumplían los criterios del MedPed holandés para HF. Un 23% presentaron enfermedad cardiovascular prematura (ECVP) (11 varones y 3 mujeres) resultados inferiores a los descritos en otras provincias españolas. La primera manifestación fue la cardiopatía isquémica (CI) que fue el doble en varones y más frecuente en las edades medias de la vida. El territorio más afectado fue el conorario (17%) seguido del cerebral (4,6%). Se han encontrado 24 mutaciones y de éstas 4 han sido descritas por primera vez en este trabajo. Del mismo, se deduce una prevalencia de HF clínica de 1/474 y de HF con diagnóstico genético de 1/780. De este estudio ha derivado una propuesta de diagnóstico de HF.

*Palabras clave:* hipercolesterolemia familiar, enfermedad cardiovascular, mutaciones.

### Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH) is the best known monogenic disorder from the fat metabolism. This disease is characterized by xanthomas, increased serum levels of cLDL and premature cardiovascular disease. We carry out the genetical diagnosis from the DNA study, from selected patients who present clinical symptoms for FH in Mallorca Island. Thanks to molecular tecnics applied to this study we can have unequivocal results in those patients, we are able to start a treatment as soon as possible in order to delay the complications from this illness such as atherosclerosis. The objectives we persue are: study prevalence of mutaciones on coronary LRDR gene, on those patients with clinical criteria for FH in Mallorca population. To know the typus and characteristic from the different mutations of gen LRDR resulting on FH. Detect the effects on the different mutations. To study the frequency of clinical symptoms (xanthomas tendinosos, arco corneal, xanthelasma, Achilles tendinitis, Hypertension and DM) in order to start correct and early treatment on patients with FH. We collect 212 cases with clinical criteria for FH, 65 cases (CI) were selected by Med Ped holandes for FH. 23% develop premature cardiovascular disease. Those results compared to the rest of the mainland were smaller. First complication was ischaemic heart disease, twice in number on males and middle age population. Coronary disease (17%) was first followed by brain disease (4.6%). We found 24 mutations, 4 of them were new finding on this study. We found that HF prevalence is 1/474 and HF by genetical diagnosis is 1/780. Resulting from this study we have realized a proposal for the diagnosis for FH.

*Keywords:* Familial hipercolesterolemia, cardiovascular disease, mutations

---

## Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad monogénica del metabolismo lipídico mejor conocida. La enfermedad se caracteriza por la presencia de xantomas, elevados niveles plasmáticos de cLDL y cardiopatía isquémica prematura debida al desarrollo de arteriosclerosis coronaria 1,2,3. La identificación de estas hipercolesterolemias se basa en los signos clínicos de la enfermedad, sin embargo, este criterio puede dar diagnósticos dudosos, mientras que los estudios de DNA nos proporcionan una mayor certeza. Por otra parte, no existe ningún estudio realizado en la Isla de Mallorca en el que se haya hecho un abordaje del análisis y características de la HF. Con la aplicación de las técnicas de biología molecular al estudio de la HF permite realizar un diagnóstico inequívoco en estos pacientes, iniciar un tratamiento precoz para intentar evitar las complicaciones ateroscleróticas de la enfermedad. Por todo ello, se plantean los siguientes objetivos:

- Estudiar la prevalencia de mutaciones en el gen del LDLR, en los pacientes con criterios clínicos de HF en la población de Mallorca.
- Conocer el tipo y características de las distintas mutaciones en el gen LDLR responsables de HF en la Isla de Mallorca (frecuencia, distribución geográfica)
- Evaluar la repercusión de las distintas mutaciones (concentraciones lipídicas, incidencia de EC) en los sujetos con HF.
- Conocer la frecuencia de manifestaciones clínicas (xantomas tendinosos, arco corneal, xantelasmas, tendinitis aquilea, HTA y DM), en los pacientes con HF de Mallorca.
- Conseguir el tratamiento adecuado y precoz de los individuos con HF.

## Material y métodos

### 1. Selección de la población

Se seleccionaron aleatoriamente los pacientes y se abordó un 10% de la población de Mallorca. Para ello se planteó un estudio descriptivo transversal de base poblacional, con una muestra representativa de la

población residente en las Islas Baleares en el año 2002 con tarjeta sanitaria individual (679.792 habitantes de Mallorca según los datos del Instituto Balear de Estadística) y que en su momento cubría el 96% de la población censada en Mallorca. Para garantizar la representatividad de la muestra se contactó con los 38 centros de salud de la isla y se ofreció la participación a los médicos de familia. También se contactó con el laboratorio de Análisis clínicos del Ambulatorio del Carmen (donde se procesaban todas las muestras de Atención Primaria de la isla), y se revisaron las historias clínicas y los datos lipídicos de la población adscrita a los correspondientes médicos de los distintos centros de Salud.

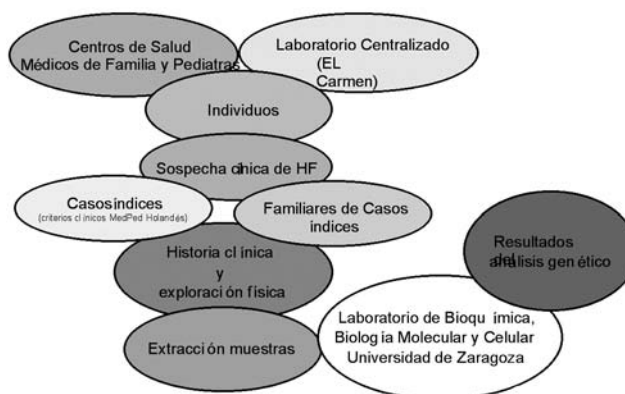


Fig. 1. Estrategia de reclutamiento

En todos los casos, nos desplazamos a los distintos centros para realizar una entrevista clínica, exploración física y extracción de análisis de sangre, de los individuos susceptibles de estudio, y una vez descartadas las causas de hipercolesterolemia secundarias, se seleccionaron los casos índices que cumplían criterios diagnósticos de HF según la OMS, Med-Ped holandés de 1994. Ver tabla 1. En total se identificaron 65 posibles casos índices.

- Criterios de inclusión
  - Pacientes diagnosticados en el Centro de Salud de HF hereditarias con 6 ó > puntos según criterios diagnósticos de HF MedPed holandés.
  - Pacientes no relacionados entre sí
- Criterios de exclusión :
  - Familias relacionadas en 1er y 2º grado con el sujeto previamente seleccionado.
  - TG > 250 mg/ dL
  - Causas secundarias evidentes de Hipercolesterolemia (hipotiroidismo, colestasis y consumo de fármacos entre otras).

A cada sujeto se le citó y se realizó la historia clínica con la obtención de los siguientes datos:

**Personales.** Nombre, apellidos, edad, sexo, lugar de nacimiento, dirección habitual, relación familiar con el probando, lugar de nacimiento de abuelos y bisabuelos (si lo recuerda con precisión), consumo de tabaco (cigarrillos / día, pipa, puros), consumo de alcohol.

**Antecedentes patológicos.** HTA, DM, enfermedades infecciosas, cardiovasculares (IAM, angina, IC, ECVA), hepáticas, renales, tiroideas, enfermedades crónicas, otras.

**Fármacos.** Fármacos hipolipemiantes, anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, betabloqueantes, y otros fármacos que pudieran modificar las concentraciones lipídicas.

**Exploración física.** Peso, talla, perímetro cintura, perímetro de cadera, xantomas aquileos, xantomas manos, xantelasma parpebrales, arco corneal (<180°, 180-360°, 360°), Tensión arterial sistólica/Tensión arterial diastólica.

En todos los casos, se realizó la anamnesis y la exploración física. Una vez identificado un caso índice con HF se estudiaron todos los familiares en primer grado que voluntariamente decidían participar en el estudio, incluido el sujeto propósito.

**2. Obtención de muestras**

Tras un periodo mínimo de 12 horas de ayuno, se obtuvo una muestra de sangre periférica de 15 ml. distribuida en dos tubos vacutainer (un tubo con EDTA y otro sin anticoagulante).

- La muestra con EDTA se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos obteniéndose plasma y células para la extracción de DNA. Se guardaron 2 alícuotas de plasma a 40°C. Las células se resuspendieron en el mismo volumen con suero salino fisiológico (NaCl 0,9 g /l) y se congelaron a -20 -40°C.

- De la muestra sin anticoagulante se practicaron las siguientes determinaciones analíticas:

Colesterol total (se analizó enzimáticamente con un autoanalizador Beckman). Triglicéridos totales (se analizaron enzimáticamente con un autoanalizador Beckman). Colesterol LDL (calculado mediante la fórmula de Friedewald). Colesterol en HDL (por precipitación de las lipoproteínas que contienen Apo B con Mg++ fosfowolframato. Boeringer Mannheim). Apo AI (Método inmunoenzimático). Apo B (Método inmunoenzimático). Lp(a) (por inmunonefelometría genética con anticuerpos policlonales. Beckman). Glucosa. TSH.

| HISTORIA FAMILIAR  |            |
|--|------------|
| 1. Familiar en 1er grado con antecedentes de ECV prematura | 1          |
| 2. Familiar en 1er grado con cLDL > percentil 95           | 2          |
| 1. Familiar en 1er grado con xantomas                      | 2          |
| 2. Niños menores de 18 años con cLDL > percentil 95        | 2          |
| HISTORIA PERSONAL  |            |
| 1. Evidencia de ECP  | 2          |
| 2. Evidencia de EVC o periférica prematura                 | 1          |
| EXAMEN FISICO  |            |
| 1. Xantomas  | 6          |
| 2. Arco corneal < 40 años                                  | 4          |
| ANALITICA  |            |
| 1. cLDL > 330 mg/dl (< 8.5 mmol/L)                         | 8          |
| 2. cLDL 250-329 mg/dl (6.5-8.4 mmol/L)                     | 5          |
| 3. cLDL 190-249 mg/dl (5.0-6.4 mmol/L)                     | 3          |
| 4. cLDL 150-189 mg/dl (4.0-4.9 mmol/L)                     | 1          |
| ANALISIS ADN   |            |
| Presencia de mutación funcional en el gen receptor del LDL | 8          |
| DIAGNOSTICO DE HF  |            |
| Seguro   | ≥ 8 puntos |
| Probable   | 6-8 puntos |
| Possible   | 3-5 puntos |

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de hipercolesterolemia Familiar (MedPed holandés)<sup>4</sup>

Las muestras fueron remitidas al Departamento de Bioquímica de la Universidad de Zaragoza mediante una agencia de transporte rápido controlando que la temperatura se mantuviera entre 4 y 8 ° C. Se obtuvo una alícuota de DNA genómico a partir de la muestra de sangre congelada extraída con EDTA (método habitual del Laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza). Se realizó el diagnóstico genético a todos los casos índices con el diagnóstico clínico inicial.

A todos los casos índices participantes en el estudio, se les solicitó la colaboración de los familiares de primer grado, a los que se les realizó el mismo protocolo clínico y determinaciones lipídicas. Se definieron como afectos los que cumplían los criterios según el Med Ped Holandés<sup>4</sup>. Ver tabla 1.

**3. Estadística**

El procesamiento estadístico de los datos se ha realizado mediante el paquete informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows versión 12.0.

Para contrastar la normalidad de las variables continuas se utilizó la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados de las variables continuas se expresaron en media (± DE); o en mediana y rango, para aquellos casos en los que su distribución no era normal. Para las variables cualitativas, se calcularon las frecuencias absolutas y relativas, y los resultados se expresaron en porcentajes. El nivel de significación estadística se situó en el 5%.

#### 4. Bases de datos consultadas

Para corroborar si las mutaciones identificadas en la población estudiada habían sido previamente descritas en otras poblaciones, se consultaron bases de datos a las que se acceden vía Internet: Universal LDLR-Mutation Database: <http://www.umd.necker.fr> The low density lipoprotein receptor (LDLR) gene in familial hypercholesterolemia: <http://www.ucl.ac.uk/fh/>

### Resultados y discusión

El análisis de los resultados se ha estructurado como se muestra en la Figura 2.

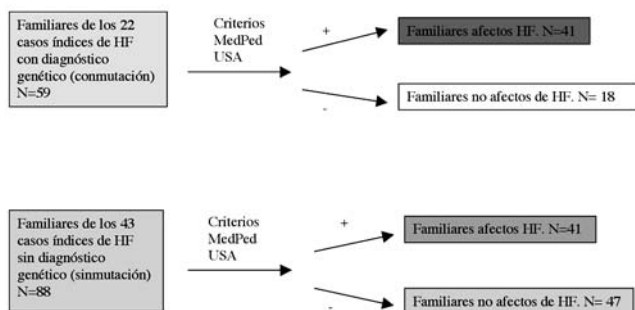


Figura 2. Análisis de los resultados

#### Características clínico epidemiológicas de los Casos índices

Las principales características de 65 casos índice con diagnóstico clínico y genético de hipercolesterolemia familiar procedentes de Baleares, se detallan en la Tabla 2.

Se seleccionaron 65 CI no relacionados (34 hombres y 31 mujeres). La edad fue mayor a la de los 4 estudios comparados y la edad de las mujeres mayor a la de los hombres. Esto se explica por lo que a esta edad la mayoría de los varones con HF ya hayan fallecido.

El IMC fue similar en hombres y mujeres. Un 20% eran obesos y un 57% sobrepeso. Datos superiores a los descritos por Alonso 5 Fernández6 y DORICA 7(15,5 y 39% sobrepeso)

Un 22% CI eran fumadores. Cifra algo menor a la descrita en el estudio CORSAIB8 (27,5%). En cuanto a la tensión arterial, un 13,5% eran hipertensos. Cifras menores a las dadas por Alonso5

(17,7%), Fernández6 (15%) y los del CORSAIB8 (47,8%). Ello puede explicarse porque los pacientes con HF tengan un mejor control ó factor protector. El 12,3% fueron DM. Cifras superiores a las de Alonso5 (3,4%) y a los de la población general (3,5%). Se podría explicar porque se incluyeran en nuestro estudio pacientes con glucemia basal alterada.

Se ha descrito que en los pacientes afectados de talasemia menor y afectados de HF presentan cifras de cLDL menores que los no afectados. Entre los familiares un 5,1% presentaban talasemia menor. En Menorca la frecuencia de TM es de 2,7% y en España del 0,4%. En cuanto a los depósitos lipídicos se encontraron pocos xantomas (3,2%) cifras menores que todos los estudios Alonso Villaverde9 (11,4%). Seguramente pudiese explicarse porque el diagnóstico se realizó por palpación o bien cabe la posibilidad de que la expresión fenotípica sea más leve en nuestro entorno. Los xantelasmas se vieron en un 13,8% (más en mujeres 23% frente a 5,7% en hombres). Estos datos son similares a Alonso Villaverde9 y Alonso5 y menores que los del estudio de Garcés10 y Fernández6. El arco corneal se vio en el 48% (incluidos arcos < 180°) estos resultados son similares a los descritos por Fernández y mayores a los descritos por Alonso5 y Garcés10.

Se recogieron episodios de tendinitis en el 4,7% de los CI y poliartritis en el 12,3%. Los heterocigotos de HF presentan tendinitis aquilea de 1/3 y se relaciona con la presencia xantomas. En nuestra serie tuvieron poca prevalencia.

La media de CT y cLDL (375 y 292 mg/dL) fue superior a la de Alonso Villaverde9 (355,283 mg/dL), Garcés10 (346,250) e inferior a Alonso5 (407, 312 mg/dL) y a los de Simon Broome11 y similar a la de Fernández6. Ello se explicaría por factores ambientales. Ejemplo de China. O que se hayan incluido HFC o hipercolesterolemia poligénica grave.

Las cifras de TG (159 mg/dL) fueron superiores a las de Alonso5 (118 mg/dL). El cHDL (51,6 mg/dL) cifras similares a las de Alonso5 y Garcés10 (53 y 53,4 mg/dL) y mayores que las de Alonso-Villaverde9 (47,1mg/dL) y menores que las de Fernández6 (56 mg/dL). Fue mayor en mujeres.

La HF mantiene las diferencias de sexo igual que en la población general atribuibles a factores hormonales.

|                                | Hombres n=34 | Mujeres n=31 | p     |
|--------------------------------|--------------|--------------|-------|
| Edad ± DE, años                | 49,5±13,81   | 56,9±16,2    | 0,050 |
| IMC ± DE, (Kg/m <sup>2</sup> ) | 27,5±3,18    | 27,3±3,99    | 0,780 |
| Fumador (%)                    |              |              |       |
| Actual                         | 8 (23,5)     | 6(19,4)      | 0,815 |
| No                             | 11 (32,4)    | 13(41,9)     | 0,630 |
| Ex fumador                     | 15 (44,1)    | 12(38,7)     | 0,910 |
| HTA n (%)                      | 4(11,8)      | 5(16,1)      | 0,611 |
| TAS (mmHg) Media (DE)          | 125±14,4     | 129±12,8     | 0,207 |
| TAD (mmHg) Media (DE)          | 74±9,4       | 76±10,8      | 0,538 |
| Diabetes Mellitus, n (%)       | 3(9,1)       | 4(12,9)      | 0,625 |
| Talasemia menor, n (%)         | 0            | 0            |       |
| Xantomas n (%)                 | 0            | 1(3,3)       | 0,291 |
| Xantelasmas n (%)              | 2(5,7)       | 7(23,3)      | 0,045 |
| Arco corneal n (%) (<45años)   | 16(47,1)     | 15(48,4)     | 0,915 |
| Tendinitis n (%)               | 1(2,9)       | 2(6,5)       | 0,500 |
| Poliartritis n (%)             | 4(11,8)      | 4(12,9)      | 0,889 |
| Historia familiar de ECV n (%) | 15(44,1)     | 15(48,4)     | 0,730 |
| Historia personal de ECV n (%) | 11(32,4)     | 4(12,9)      | 0,063 |
| Colesterol Total *             | 377±110,4    | 374±82,9     | 0,912 |
| TG*                            | 163±80,4     | 154±81,5     | 0,585 |
| c-LDL*                         | 297±114,8    | 286±86,2     | 0,663 |
| c-HDL*                         | 45,6±13,30   | 57,6±14,26   | 0,001 |
| Lp(a) *                        | 47±45,4      | 52±51,5      | 0,929 |

ECVP: enfermedad cardiovascular prematura (varones < de 55, mujeres < de 65 años). IMC: índice de masa corporal. DM: diabetes mellitus HTA: hipertensión arterial. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. ECV: enfermedad cardiovascular prematura. Tanto por cien entre paréntesis. TG: triglicéridos. c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Lp(a) lipoproteína (a). \* Datos en mg/dL expresados como Media ±DE.

Tabla 2. Características de los casos índices con diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar distribuidos por sexos.

Los valores de Lp(a) fueron de 49,5 mg/dL (similares a los de Alonso5 (48,8mg/dL). De los 65 CI, 41 presentaba cifras superiores a 30 mg/dL.

### Características clínicas de los CI con o sin la presencia de enfermedad cardiovascular prematura

Las características de los casos índices con o sin ECV se muestran en la Tabla 3

Comparando el grupo de casos índices con ECV con el grupo de casos índices sin ECV, cabe señalar que la edad fue superior en el grupo de casos índice con ECV sin ser la diferencia estadísticamente significativa. También fue más prevalente la HTA y la DM en el grupo con ECV. En estos grupos, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al número de fumadores y ex fumadores. En cuanto a las cifras de CT y c-LDL fueron más elevadas en el grupo de casos índice con ECV que el grupo de casos índices sin ECV sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas (394 mg/dL vs 370 mg/dL de CT y 305 mg/dL vs 287 mg/dL de c-LDL respectivamente). Resultados que coinciden con los estudios antes comparados.

### Características de la enfermedad cardiovascular en los casos índices

Las características de la ECV en los CI se muestra

en la Tabla 4. La HF se asocia con un elevado riesgo de ECV. En nuestro estudio del total de pacientes con diagnóstico clínico de HF 15 presentaron enfermedad cardiovascular prematura (23,1 %).

De estos el 4 (12,9 %) eran mujeres y 11 (32,4%) hombres. Estos resultados son similares a los descritos por Alonso5(14,3 % mujeres y 30,8% en los varones) y al estudio de Extremadura6 (28% en varones y 11% en mujeres)5,6. En 11 de los pacientes la primera manifestación fue la cardiopatía isquémica siendo su frecuencia más del doble en varones que en mujeres.

La enfermedad cardiovascular, en algunos casos, apareció antes de los 30 años; sin embargo, su frecuencia fue mayor en las edades medias de la vida. Así el 55% de los varones de entre los 50 y 59 años de edad y el 21,7% de las mujeres del mismo grupo de edad ya habían presentado algún episodio cardiovascular.

El territorio más afectado en el primer episodio cardiovascular fue el coronario (17 %), seguido del territorio cerebral con el 4,6 % y por último la enfermedad periférica con un 1,5%. El 8,8 % de varones presentó angina de pecho y el 14,7 % IAM, frente a un 6,5 % de mujeres que presentaron IAM y 3,2% de mujeres con angina.

|                                 | CI con ECVP n=15     | CI sin ECVP n=50     | P     |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| Edad ± DE, años                 | 61.4±12.57           | 50.5±15.36           | 0.015 |
| Sexo varón /mujer               | 11(73.3 )/ 4(26.79 ) | 23(46.0 )/ 27(54.0 ) | 0.063 |
| IMC ± DE,(Kg/m <sup>2</sup> )   | 27.83±3.76           | 27.3±3.56            | 0.628 |
| Fumador (%)                     |                      |                      |       |
| Actual                          | 4(26.7)              | 12(24)               | 0.096 |
| No                              | 1(6.7)               | 11(19.6)             | 0.196 |
| Ex fumador                      | 10(66.6)             | 27(54)               | 0.924 |
| HTA n (%)                       | 4(27.6)              | 11(19.6)             | 0.101 |
| TAS (mmHg) Media (DE)           | 133±20.8             | 125±10.5             | 0.211 |
| TAD (mmHg) Media (DE)           | 72±11.1              | 76±9.5               | 0.124 |
| Diabetes Mellitus n (%)         | 3(21.4)              | 4(8.0)               | 0.155 |
| Talasemia menor n (%)           | 0                    | 0                    |       |
| Xantomas n (%)                  | 0                    | 1(2.0)               | 0.581 |
| Xantelasmas n (%)               | 1(6.7)               | 8(16.3)              | 0.346 |
| Arco corneal n (%) (<45años)    | 7(46.7)              | 24(48.0)             | 0.928 |
| Tendinitis n (%)                | 0(0.0)               | 3(6.0)               | 0.331 |
| Poliartritis n (%)              | 1(6.7)               | 7(14.0)              | 0.448 |
| Historia familiar de ECVP n (%) | 8(53.3)              | 27(54.0)             | 0.964 |
| Colesterol Total *              | 394±136.5            | 370±83.5             | 0.414 |
| TG *                            | 177±80.9             | 153±80.2             | 0.248 |
| c-LDL *                         | 305±143.7            | 287.4±86.6           | 0.556 |
| c-HDL *                         | 46.3±11.59           | 52.8±15.59           | 0.144 |
| Lp(a) *                         | .0±53.0              | 43±45.3              | 0.127 |

ECVP: enfermedad cardiovascular prematura (varones < de 55, mujeres < de 65 años). IMC: índice de masa corporal. DM: diabetes mellitus HTA: hipertensión arterial. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. TG: triglicéridos. c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Lp(a) lipoproteína (a). DE desviación estándar. Tanto por cien entre paréntesis. CI: casos índices. \* Datos en mg/dL expresados como Media ±DE.

Tabla 3. Casos índices con o sin enfermedad cardiovascular

|                                 | Hombres n=34 | Mujeres n=31 | P     |
|---------------------------------|--------------|--------------|-------|
| ECVP total (%)                  | 11(32.4)     | 4(12.9)      | 0.063 |
| IAM n(%)                        | 5(14.7)      | 2(6.5)       | 0.072 |
| Angina n(%)                     | 3(8.8)       | 1(3.2)       |       |
| ECVAP n(%)                      | 2(5.9)       | 1(3.2)       | 0.082 |
| EV pre nefrónica n(%)           | 1(2.9)       | 0            |       |
| ACTP/Cirugía RVC n (%)          | 6(66.7)      | 2(66.7)      | 0.820 |
| Edad 1er episodio (años)        | 42.6         | 52.5         | 0.005 |
| Historia familiar de ECVP n (%) | 15(44.1)     | 15(48.4)     | 0.730 |

Los datos entre paréntesis indican el tanto por cien. ECVP: enfermedad cardiovascular prematura. CIP: cardiopatía isquémica prematura.

Tabla 4. Características de la ECV en los CI

La edad media de presentación de la primera manifestación cardiovascular fue a los 42,6 años en los varones y a los 52,5 años en las mujeres (p<0,05). Estos resultados son muy similares a los observados previamente por Alonso et al (42,6 años en varones y 51,7 años en las mujeres) y a los del estudio de Extremadura (42 años en los varones y 53,8 años en las mujeres)<sup>5,6</sup>

Se practicó angioplastia o cirugía de revascularización coronaria en el 72,7 % de los pacientes con enfermedad coronaria prematura. Un paciente había precisado un bypass aorto femoral. Estos porcentajes son similares a los descritos en otros estudios<sup>5,6</sup>. De los pacientes con criterios clínicos de hipercolesterolemia familiar, un 48,4 % de las mujeres y un 44,1 % de los hombres referían historia familiar de primer

grado con ECVP. Porcentajes que resultaron ser ligeramente superiores a los descritos en otros estudios de HF: Alonso<sup>5</sup>(39% varones, 37% en mujeres), Fernandez<sup>6</sup>(35% mujeres y 32% hombres) y en el estudio de Alonso-Villaverde<sup>9</sup> (32,4%). En el estudio de las zonas centro y norte de HF, estos porcentajes de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica resultaron ser más elevados que los del presente y anteriores estudios mencionados (51,5% mujeres y 50,0% para varones)<sup>10</sup>. No encontramos una explicación racional plausible a esta disparidad de porcentajes según los estudios, en cuanto a la historia familiar de cardiopatía a no ser que se deba a los distintos procesos de selección de los casos índices ya que en algunos criterios tiene un gran peso en el diagnóstico la historia familiar de ECP; o bien en el hecho de que en algunos estudios no se realicen únicamente con casos índices sino que se incluyan familiares en el cómputo total, lo que conllevaría un sesgo en la evaluación de la historia familiar de ECP.

### Puntuación del MedPed (holadés) de los Casos índices

Es destacable que de los 65 pacientes, 33 individuos presentaban el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar de probable y 32 el diagnóstico clínico de certeza, según MedPed holandés<sup>4</sup>. El 51% de los casos índice presentaron entre 6 y 7 puntos según el criterio MedPed Holandés<sup>4</sup>, y el 49,2% diagnóstico de certeza, de éstos últimos el 86,4% presentó mutación.

Entre los pacientes con criterio probables se encontraron 3 (13,6%) casos que sí presentaban mutación.

**Características clínicas de los casos índices con o sin mutación**

Las características de la ECV en los CI se muestra en la Tabla 5

Hemos encontrado mutaciones en 22 de los 65 casos índices (24 mutaciones, dos casos índices con doble mutación). Ante esto se podría pensar que el criterio utilizado tiene el problema que incluya algunos pacientes con Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC) dentro del diagnóstico de certeza. La HFC es un trastorno hereditario muy frecuente del metabolismo de los lípidos. Se estima que de un 1-2% de la población general está afectada. La frecuencia de enfermedad coronaria prematura en la HFC es sólo discretamente más baja que en la HF con manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica en aproximadamente el 50% de los varones afectados antes de los 60 años. Sin embargo, ya que la HFC es más frecuente que la HF, el impacto sobre la enfermedad coronaria es mayor en términos absolutos. La HFC afecta por igual a mujeres y varones. La mitad de los miembros de una familia de un paciente con HFC presentan este trastorno<sup>1</sup>.

En nuestro estudio el grupo en donde no se ha encontrado mutación presenta unos valores de TG más elevados que el grupo en el que se ha encontrado mutación.

No se conoce con exactitud el mecanismo de transmisión de la HFC, por lo que se puede confundir en determinados casos con una HF, máxime si no hay aumento muy elevado de TG.

Se encontraron 22 pacientes con mutaciones en el LDLR entre los 65 casos índices y en 43 de los casos no se encontró mutación alguna.

La edad media de los pacientes con y sin mutación fue similar 53,9 y 52,6 años, respectivamente. En cuanto al sexo se encontraron un 68,2% de varones y un 31,8% de mujeres en el grupo con mutación frente a un 44,2% de varones y un 55,8% de mujeres en el grupo sin mutación; resultando casi resultó ser estadísticamente significativas estas diferencias (p<0,067).

El 18 % de los casos índices con mutación eran fumadores frente a un 23% de los casos índices en los

|                                     | Casos índices con mutación n=22 | Casos índices sin mutación n= 43 | P     |
|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------|
| Edad (años) Media (DE)              | 53.9±15.49                      | 52.6±15.48                       | 0.745 |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) Media (DE) | 27.7 ± 3.41                     | 27.3±3.70                        | 0.651 |
| Sexo varón /mujer                   | 15(68.2) /7(31.8)               | 19(44.2) /24(55.8)               | 0.067 |
| Fumador (%)                         |                                 |                                  |       |
| Actual                              | 4(18)                           | 10(23)                           | 1.206 |
| No                                  | 10(46)                          | 15(35)                           | 1.103 |
| Ex fumador                          | 8(36)                           | 18(42)                           | 0.325 |
| HTA (%)                             | 4(18.2)                         | 5(11.6)                          | 0.469 |
| TAS (mmHg) Media (DE)               | 127±14.5                        | 127±13.5                         | 0.926 |
| TAD (mmHg) Media (DE)               | 73±7.2                          | 76±11.1                          | 0.259 |
| Diabetes Mellitas (%)               | 0                               | 7(16.7)                          | 0.042 |
| Talasia menor (%)                   | 0                               | 0                                |       |
| Xantomas (%)                        | 1(4.5)                          | 0                                |       |
| Xantelasmas (%)                     | 4(18.2)                         | 5(11.6)                          | 0.469 |
| Arco corneal (%) (<65años)          | 9(40.9)                         | 2(5.1)                           | 0.434 |
| Tendinitis (%)                      | 1(4.5)                          | 2(4.7)                           |       |
| Poliartritis (%)                    | 4(18.2)                         | 4(9.3)                           | 0.302 |
| Historia familiar de ECV (%)        | 12(54.5)                        | 23(53.5)                         | 0.936 |
| Historia personal de ECV (%)        | 6(27.3)                         | 9(20.9)                          | 0.566 |
| Colesterol Total *                  | 438±116.5                       | 343±68.1                         | 0.002 |
| TG *                                | 135 ±65.1                       | 170±85.5                         | 0.096 |
| LDL *                               | 357 ±125.1                      | 288±66.8                         | 0.001 |
| CHDL                                | 49 ±13.1                        | 53 ±15.8                         | 0.371 |
| Lp(a) *                             | 43 ± 32.9                       | 54±55.3                          | 0.465 |

ECVP: enfermedad cardiovascular prematura (varones < de 55, mujeres < de 65 años). IMC: índice de masa corporal. DM: diabetes mellitus HTA: hipertensión arterial. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. Tanto por cien entre paréntesis. TG: triglicéridos. C-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. CLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Lp(a) lipoproteína (a). DE: desviación estándar.\* Datos en mg/dL expresados como Media ±DE.

Tabla 5. Características de la ECV en los CI con y sin mutación

que no presentaban mutación. El 46% y el 35% respectivamente nunca habían fumado y un 36% del grupo de los casos índices con mutación habían dejado el tabaco frente a un 42% del grupo de casos índices sin mutación.

El 18,2 % de los casos índices con mutación presentaban HTA frente al 11,6 % de los que no tenían mutación, estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el IMC de ambos grupos (27,7 Kg/m<sup>2</sup> y 27,6 Kg/ m<sup>2</sup>). En el grupo de casos índices con mutación ningún paciente presentó DM, en cambio el 16,7 % de los del grupo sin mutación resultó ser diabético, siendo la diferencia estadísticamente significativa para p<0,042.

Sólo se detectaron por palpación, xantomas en 1 paciente del grupo de los CI con mutación y ninguno en el grupo de sin mutación. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a xantelasmas ni arco corneal.

En el 27,3 % de los casos índices con mutación había historia personal de ECV frente al 20,9 % de los casos índices sin mutación; no siendo esta diferencia significativa estadísticamente. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los antecedentes de historia familiar de ECV (54,5 y 53,5%) respectivamente.

En el grupo de los casos índices que presentaron mutación se observaron cifras medias de CT de 438 mg/dl frente a 343 mg/dL en el grupo sin mutación y para c-LDL estas fueron de 357 y 258 mg/dL, respectivamente. Estos resultados resultaron ser altamente significativas estas diferencias.  $P < 0,02$  y  $p < 0,001$  para CT y c-LDL respectivamente. La concentración de TG fue más elevada en el grupo de pacientes HF sin mutación que en el grupo de pacientes HF con mutación (135 mg/dl vs 170 mg/dl no alcanzando estas diferencias significación estadística ( $p < 0,096$ ).

Las concentraciones de Lp(a) resultaron ser más elevadas en el grupo de casos índices sin mutación aunque estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas. De los 65 CI en 22 se encontró mutación y en 43 de ellos el método no las encontró. Los criterios clínicos no excluyan poligénicas graves o HFC (Los TG y c-HDL fueron mayores en el grupo de CI sin mutación). De los 43 CI sin mutación 20 presentaban fenotipo IIB lo que supondría haber un 46,51% de HFC.

**Características clínicas de los sujetos afectos (casos índices y familiares) según presencia o no de la mutación en el caso índice**

Teniendo en cuenta el criterio MedPed USA12,13 los familiares de los casos índices con diagnóstico genético de FH, se clasificaron en afectos y no afectos. Criterios para diagnóstico clínico de HF MedPed USA Figura 3

Se encontraron 63 sujetos afectos (según criterios MedPed USA)12,13 de casos índices con mutación y 84 sujetos afectos de casos índices sin mutación. Tabla 6.

La edad media de los sujetos afectos del grupo de casos índices con mutación fue menor que la de los familiares para el grupo sujetos afectos sin mutación (39,9 años vs 45,8 años) diferencia que no llego a alcanzar significación estadística ( $p < 0,059$ ). Igualmente el IMC fue superior en el grupo de sujetos afectos de casos índices sin mutación que en los sujetos considerados afectos de casos índices con mutación 24,9 Kg/m<sub>2</sub>; vs 26,9 Kg/m<sub>2</sub>; siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,019$ ).

En el momento del estudio un 19% de los sujetos afectos de casos índices con mutación y un 44% del total de los afectos según MedPed USA12,13 de

Colesterol Total y c-LDL (entre paréntesis) en mg/dL\* corte para el diagnóstico de FH en USA MEDPED Program

| Grupos por edad (años) | Grado de relación familiar en FH |           |           | Población general | Probabilidad "100%" |
|------------------------|----------------------------------|-----------|-----------|-------------------|---------------------|
|                        | Primer                           | Segundo   | Tercer    |                   |                     |
| <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                 |

Diagnóstico de FH con una especificidad del 98%. Primer grado: padres, hermanos y hermanas. Segundo grado: primos, tíos, abuelos, nietos y. Tercer grado: MEDPED Program: Make Early Diagnosis to Prevent Death Program  
\* Para pasar de mg/dL de colesterol a mmol/L., dividir los valores por 38,7

Fig. 3. Criterios para diagnóstico clínico de HF MedPed USA

|                                     | Total sujetos (Familiares+CI) afectos de casos índices con mutación n= 63 | Total sujetos (Familiares+CI) afectos de casos índices sin mutación n=84 | P     |
|-------------------------------------|---|--|-------|
| Edad (años) Media (DE)              | 39.9±19.91  | 45.8±17.57   | 0.059 |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) Media (DE) | 24.9 ± 4.82   | 26.9±5.08  | 0.019 |
| Sexo varón                          | 34(54.0)  | 38(45.2)   | 0.295 |
| Sexo mujer                          | 29(46)  | 46(54.8)   | 0.295 |
| Fumador (%)                         |   |  |       |
| Actual                              | 11(18.6)  | 37(44)   | 0.097 |
| No                                  | 18(30.5)  | 14(16.0)   | 0.314 |
| Ex fumador                          | 34(54)  | 33(37.4)   | 0.412 |
| HTA (%)                             | 5(7.9)  | 16(19.0)   | 0.057 |
| TAS (mmHg) Media (DE)               | 116±17.5  | 126±18.9   | 0.001 |
| TAD (mmHg) Media (DE)               | 67±11.1   | 75±12.4  | 0.001 |
| Diabetes Mellitus (%)               | 1(1.6)  | 10(12.0)   | 0.040 |
| Talasemia menor (%)                 | 2(3.2)  | 0  |       |
| Xantomas (%)                        | 1(1.6)  | 1(1.2)   |       |
| Xantelasmas (%)                     | 5(7.9)  | 9(10.8)  | 0.555 |
| Arco corneal (%) (<45años)          | 36(57.1)  | 56(66.7)   | 0.238 |
| Tendinitis (%)                      | 6(9.5)  | 5(6.0)   | 0.415 |
| Poliartritis (%)                    | 9(14.3)   | 6(7.1)   | 0.157 |
| Historia familiar de ECVP (%)       | 27(42.9)  | 27(32.1)   | 0.182 |
| Historia personal de ECVP (%)       | 10(15.9)  | 11(13.1)   | 0.634 |
| CT *                                | 390 ±105.8  | 336±62.2   | 0.001 |
| TG*                                 | 126 ±64.1   | 185±101.4  | 0.001 |
| CLDL*                               | 313±108.3   | 247±61.7   | 0.001 |
| CHDL *                              | 50±11.5   | 54±14.3  | 0.146 |
| Lp(a)*                              | 36±28.3   | 53±58.8  | 0.967 |

ECVP: enfermedad cardiovascular prematura (varones < de 55, mujeres < de 65 años). IMC: índice de masa corporal. DM: diabetes mellitus HTA: hipertensión arterial. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica Tanto por cien entre paréntesis. TG: triglicéridos. C-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. CLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Lp(a) lipoproteína (a). DE: desviación estándar. \* Datos en mg/dL expresados como Media ±DE.

Tabla 6. Características clínicas de los sujetos afectos con o sin mutación en el caso índice

casos índices sin mutación eran fumadores. El 30,5% y 16 % de ambos grupos nunca habían fumado y un 54% y 37,4% de los dos grupos respectivamente eran exfumadores. La HTA fue más prevalente en el grupo de los sujetos procedentes de casos índices sin mutación que en el grupo procedentes de casos índices que tenían mutación (19% vs 8%) respectivamente, diferencia que resultó ser casi estadísticamente significativa  $p=0,057$ .

Las cifras tensionales fueron más elevadas en el grupo de sujetos afectos de casos índices sin mutación que en los de casos índices con mutación (126/75 mmHg vs 116/67 mmHg) con diferencia estadísticamente significativa  $p < 0,001$  y  $p < 0,001$  respectivamente.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la DM 1,6% vs 12% siendo más frecuente en el grupo de casos índices sin mutación ( $p < 0,004$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la historia familiar ni personal de ECVP.



Cabe destacar que se encontró talasemia menor en el 3,2% de los pacientes del grupo de sujetos con mutación y no se encontró talasemia menor en ninguno de los sin mutación.

En relación a los depósitos lipídicos, destacar que en los xantomas, xantelasmas y arco corneal no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tendinitis ni poliartritis.

La concentración de colesterol total y cLDL resultó ser más elevada en los sujetos afectados con mutación que en el grupo sin mutación (390 mg/dL vs 336 mg/dL y 313 mg/dL vs 247 mg/dL respectivamente p<0,001). También en las concentraciones de TG se encontraron diferencias estadísticamente significativas (126 mg/dL en el grupo con mutación frente a 185 mg/dL en el grupo de sujetos sin mutación para una p< 0,001). Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a los niveles de Lp(a).

**Mutaciones encontradas en el gen del LDLR de los casos índices**

En el 34% de los estudiados se encontraron mutaciones causales de HF. En el total de los 65 casos índices encontramos 22 mutaciones distintas y en 3 pacientes se encontraron dos mutaciones en el mismo alelo (dobles mutantes): [313+1 G>C] + [Q71E], [C371X]+[2140+5 G>A] y [E256K]+[W(-18)X]. Uno de los casos índices resultó ser un heterocigoto compuesto con un alelo de cambio de aminoácido y gran deleción (S156L)+(del Prom-exón1) y en otro paciente pudimos detectar una gran deleción de 3,1 Kb que elimina desde el exón 16 hasta la zona 5' del exón 17 (Tabla 7). La mutación D471N es una transición G>A situada en el exón 10 que produce el cambio del aminoácido aspártico de la posición 471, residuo ácido por una asparagina residuo neutro. Este cambio conlleva una modificación del potencial de superficie que puede llevar a un mal plegamiento del dominio del factor de crecimiento epidérmico, y por tanto a una disfunción de la proteína. Esta mutación se encontró en una mujer de 31 años, sin antecedentes de ECVP.

Sin tratamiento farmacológico hipolipemiante presentó cifras de CT de 349 mg/dL, TG 76 mg/dL y c-LDL de 275 mg/dL. La paciente tiene una hija con hipercolesterolemia. La probando procede de Palma

| Mutaci ón                               | Tipo   | N° de pacientes |
|---|--|-----------------|
| 1358 + 1 G>A                            | Ayuste   | 1               |
| [313+1 G>C] + [Q71E]                    | Doble mutaci ón: ayuste+cambio amino ácido                                   | 1               |
| 884delT                                 | Cambio de pauta de lectura   | 1               |
| [C371X]+[2140+5 G>A]                    | Doble mutaci ón: Cod ón de parada + mutaci ón de ayuste                      | 1               |
| D157G                                   | Cambio de amino ácido  | 1               |
| [E256K]+[W(-18)X]                       | Doble mutaci ón: cambio de amino ácido+ cod ón de parada                     | 1               |
| G571E                                   | Cambio de amino ácido  | 2               |
| Q133X                                   | Cod ón de parada   | 2               |
| T433N                                   | Cambio de amino ácido  | 1               |
| Z389+4 A>G                              | Ayuste   | 1               |
| G248D                                   | Cambio de amino ácido (probable polimorfismo)                                | 1               |
| C42Y                                    | Cambio de amino ácido  | 1               |
| D471N*                                  | Cambio de amino ácido  | 1               |
| 1061 -8T>C                              | Ayuste   | 1               |
| R60 C*                                  | Cambio de amino ácido  | 1               |
| C35R                                    | Cambio de amino ácido  | 1               |
| -115 A>T*                               | Mutaci ón promotor   | 1               |
| 313+1 ins T                             | Ayuste   | 1               |
| [S156L] + [del Prom -ex ón1]            | Heterocigoto compuesto de mutaci ón de cambio de amino ácido y gran deleción | 1               |
| Deleción 3,1Kb: xx ón 16 + 5' xx ón 17* | Gran reordenamiento  | 1               |

\*Mutaciones no descritas en otras poblaciones

Tabla 7. Mutaciones encontradas en gen LDLR encontradas en los casos índices

de Mallorca, la familia materna procedía de Asturias y la familia por parte de padre de Cádiz. Sin embargo dado que se carece de antecedentes de hipercolesterolemia en estas familias no conocemos la procedencia de la hipercolesterolemia.

Esta mutación no se ha encontrado en otras zonas por lo que probablemente se trate de una mutación nueva. (Familia 2). Figura 4

La mutación R60C es una transición de C>T localizada en el exón 3 que codifica para la zona de unión al ligando.

Esta mutación se encontró en un varón de 68 años que no presentaba antecedentes personales de ECP pero tenía un hermano que había sufrido un IAM a los 63 años. Presentaba sin tratamiento farmacológico unas cifras de CT 335 mg/dL, c-LDL de 275 mg/dL con TG y c-HDL normales. El probando y toda su familia procede de Mancor del Valle (Mallorca).

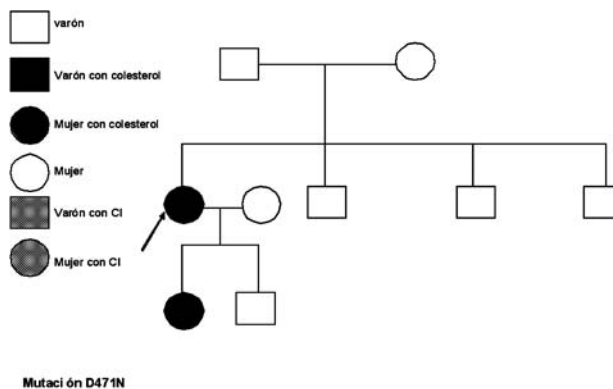


Fig. 4. Árbol genealógico familia 2.

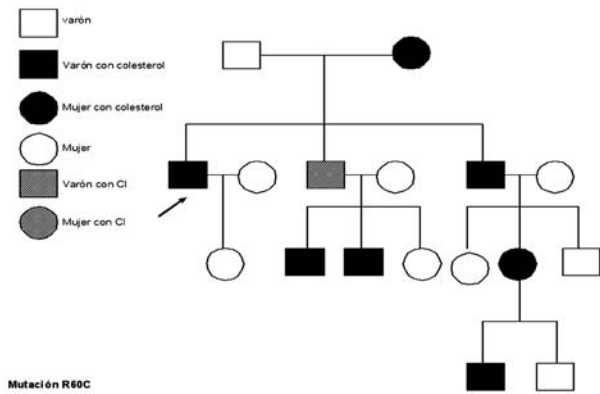


Fig. 5. Árbol genealógico familia 3

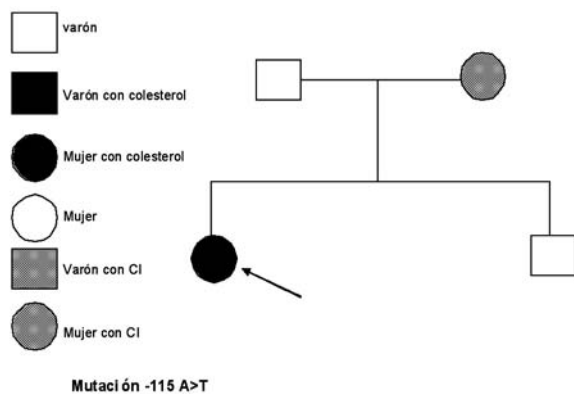


Fig. 6. Árbol genealógico familia 4

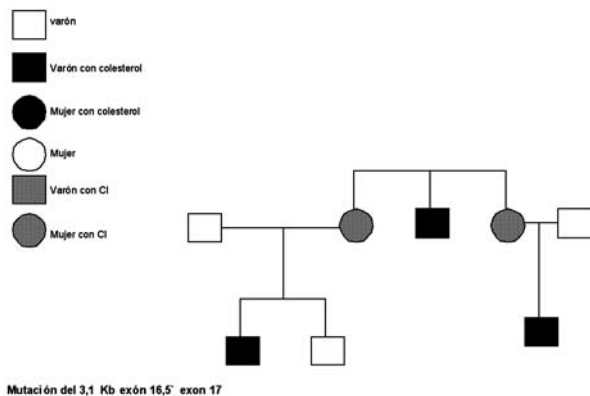


Fig. 7. Árbol genealógico familia 1

No conocemos descripción previa de esta mutación en ninguna otra población, por lo que creemos que esta mutación se describe por primera vez en este trabajo. (Familia 3). Figura 5

La mutación -115 A>T se trata de una transversión A>T situada en el promotor del gen. El promotor del gen contiene 3 repeticiones imperfectas, dos de ellas son lugares de unión del factor de transcripción Sp1 y la tercera es el lugar de unión del elemento de respuesta a esteroides SRBP. Por su localización podría

afectar a la unión de este elemento de respuesta a esteroides y por tanto producir un efecto importante en la producción de mRNA. Sin embargo, este punto no ha sido todavía analizado. Esta mutación se ha encontrado en una mujer de 72 años y con antecedentes familiares de ECV. Presentaba sin tratamiento farmacológico hipolipemiente unas cifras de CT 371 mg/dL, c-LDL 272 mg/dL, TG 251 mg/dL y c-HDL normal. La procedencia de la familia era de Inca. (Familia 4). Figura 6

La mutación Del de 3,1 Kb: exón 16 + 5' exón 17 consiste en una deleción que se caracterizó mediante el análisis de fragmentos de PCR largas posteriores acotamientos y secuenciación. Se trata de una deleción que elimina 3129 pb que incluyen el exón 16 y la zona 5' del exón 17. Esta deleción se encontró en un caso índice varón de 47 años con historia familiar de hipercolesterolemia autonómica dominante. El paciente presentaba arco corneal y sus cifras máximas de CT y c-LDL alcanzaron unos niveles de 350 y 282 mg/dL respectivamente, con concentraciones de TG y c-HDL normales.

El diagnóstico clínico de HF alcanzó una puntuación según criterios del MedPed Holandés de 9 puntos. El paciente procedía de la localidad de Inca (Balears) y tenía una hija con hipercolesterolemia. Esta deleción, se describe en este trabajo por primera vez y es probable que sea una mutación, que esté circunscrita a esta familia. Figura 7

Hemos visto como la mayoría de mutaciones encontradas tienen su procedencia en otras provincias. Sólo se han encontrado 4 mutaciones nuevas no descritas anteriormente. También es importante destacar que hay muy pocas familias de origen mallorquín, esto está seguramente en relación a que sólo se hayan encontrado 4 mutaciones nuevas en las 65 familias.

**Distribución geográfica de las mutaciones encontradas en Mallorca**

En la Figura 8 se puede visualizar la distribución geográfica de las distintas mutaciones encontradas en Mallorca.

El análisis de las mutaciones en los 65 casos índice mostró una gran heterogeneidad, de hecho no hubo ninguna mutación con alta frecuencia. Únicamente dos mutaciones (G571E, Q133X) se encontraron en más de un paciente.

Cabe señalar que 3 casos índices, presentaron dos mutaciones en el mismo alelo: [E256K]+[W(-18)X]; [313+1G>C] + [Q71E]; [C371X]+[2140+5G>A] Un paciente resultó ser un heterocigoto compuesto portador de la mutación denominada Puerto Rico y de un gran reordenamiento que comprende toda la zona promotora y el exón 1: [S156L] + [del Promotor exón 1].

**Distribución geográfica de las distintas mutaciones en el LRLR encontradas en España**

En la Figura 9 se muestra la distribución en España. De las 22 mutaciones encontradas, sólo 4 parecen estar circunscritas a Mallorca (D471N \*, R60C\*, -115A>T\*, Delde 3,1K: exón16+5' exón 17\*), ya que el resto se ha encontrado en otras poblaciones españolas (tabla 5.11). Se han encontrado mutaciones compartidas en La Coruña, Asturias, León, Zamora,

Badajoz, Sevilla, Cádiz, Málaga, Granada, Almería, Murcia, Valencia y Barcelona. Esto pone de manifiesto los movimientos migratorios hacia la isla de Mallorca; sobretodo de Levante la comunidad de Andalucía.

**Prevalencia de la Hipercolesterolemia Familiar en Mallorca**

El número total de hipercolesterolémicos familiares (casos índices + familiares afectos) detectados clínicamente fue de 147; por lo tanto la prevalencia estimada de HF ha sido de 1 cada 474 habitantes. Cifra que estaría en consonancia con la estimada en población caucasiana 8. Solamente existe un estudio en el que se haya estudiado la prevalencia de la HF en la población. Este estudio, fue realizado en Holanda en la ciudad de Hordorf cercana al Aeropuerto Internacional de Schipool (Amterdam), población que se consideró representativa de la población holandesa ya que allí viven un gran número de empleados de dicho aeropuerto de procedencia muy dispar. En esta población holandesa, la frecuencia observada fue de 1:230 habitantes; cabe señalar, sin embargo, que el criterio utilizado para la selección de sujetos con HF estuvo basado únicamente en la determinación de CT y la observación de hipercolesterolemia en la familia.

Si nosotros tenemos solamente en cuenta los individuos que se ha conseguido diagnóstico genético la prevalencia sería de 1/780.

**Propuesta de diagnóstico de la Hipercolesterolemia Familiar**

En la actualidad el diagnóstico de HF no está completamente estandarizado, siendo los criterios MEDPED4 los más usados. La mayoría de las agrupaciones de criterios consideran tanto datos clínicos como cifras de colesterol total o LDL, y la historia familiar. El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipemias corresponde inicialmente a los profesionales de atención primaria, si bien en determinadas circunstancias va a ser necesaria una actuación conjunta de ambos niveles, primaria y especializada, siendo aconsejable una buena coordinación entre los mismos para transmitir al paciente, mensajes similares sobre estilos de vida, pautas de seguimiento etc.

Se debería derivar al paciente a una unidad de lípidos ante la sospecha de una hipercolesterolemia familiar. Cuando se tenga una puntuación de más de 8 puntos, es decir, diagnóstico de certeza según los



Fig. 8. Distribución geográfica de las distintas mutaciones encontradas en Mallorca



Fig. 8. Distribución geográfica de las distintas mutaciones encontradas en Mallorca

criterios clínicos del MedPed holandés<sup>4</sup> estamos ante un caso con una altísima probabilidad de un HF. En los sujetos en los que el diagnóstico clínico sea incierto <8 puntos según los criterios del MedPed Holandés<sup>4</sup> (tabla 1) se debería realizar el diagnóstico genético.

Creemos que, el diagnóstico genético, se debería usar también en las siguientes situaciones: poblaciones donde la mayoría de los casos de HF esté causada por pocas mutaciones y poblaciones donde se conozca la mayoría de las mutaciones causantes, y se hayan desarrollado herramientas rápidas de diagnóstico genético, tal y como ocurre en España.

También en sujetos en los que el diagnóstico clínico sea incierto, y pertenecientes a familias con mutaciones conocidas.

## Conclusiones

- El estudio genético, basado en los diagnósticos clínicos en Atención Primaria, ha demostrado ser una herramienta eficaz para la detección de sujetos con mutación en el gen del LDLR.
- La frecuencia de la enfermedad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia familiar de Mallorca, y especialmente la coronaria es más baja que en otras provincias españolas.
- Las mutaciones encontradas demuestran que la hipercolesterolemia familiar, no tiene un efecto fundador en la Isla; lo que apoya la heterogeneidad genética observada en esta población.
- En los sujetos con diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar diagnosticados en Atención Primaria, se han encontrado un 10,4 % de individuos que presentaban mutaciones en el gen del LDLR causales de su hipercolesterolemia.
- En nuestro estudio se demuestra, que la mejor forma de detectar mutaciones en el LDLR, es analizar sujetos con criterios clínicos que según el MedPed holandés tengan 8 ó más puntos.
- La frecuencia de hipercolesterolemia familiar con diagnóstico clínico en la isla de Mallorca, es de 1/474 y con diagnóstico genético es de 1/780.
- Nuestros datos, revelan, que muchos de los indivi-

duos en los que no se ha detectado mutación en el gen del LDLR, presentan un fenotipo de hiperlipemia familiar combinada.

- En los individuos afectados de hipercolesterolemia familiar de Mallorca, se mantienen las diferencias en cuanto al sexo del c-HDL, probablemente atribuibles a factores hormonales.
- Los pacientes con hipercolesterolemia familiar, presentan un mejor control de la tensión arterial, que los individuos sin hipercolesterolemia familiar; ya sea porque sean conocedores de su situación de mayor riesgo cardiovascular, o bien porque exista algún factor protector de la hipertensión arterial.

## Bibliografía

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited disease, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995; 1981-2030.
2. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52:1544-1568.
3. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, et al. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124(Suppl): S11-20.
4. Defesche JC. Familial Hipercolesterolemia. En *Lipids and Vascular Disease*. Editor Betteridge J. London Martin Dunitz 2000; 6:65-76.
5. Alonso R, Castillo S, Civeira F, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:487-92.
5. Alonso R, Castillo S, Civeira F, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:487-92.
6. Fernández, JM. Estudio de la Hipercolesterolemia Familiar en Extremadura. Tesis doctoral Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura. Badajoz 2004.
7. Aranceta J, Foz M, Gil B, et al. Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular *Clin Invest Arterioscl*. 2003; 15:196-232

8. Rigo F, Frontera G, LLobera J, et al Prevalence of cardiovascular risk factors in theBalearic Islands. CORSAIB Study. Rev Esp Cardiol 2005; 58:1411-1419
9. Alonso Villaverde, C.; Sardá, P.; Vallbé, J.C.; et al. Manifestaciones clínicas de la hipercolesterolemia familiar en una población mediterránea. Medicina clínica 1999 ; 113: 521-525
10. Garcés C, Rodríguez Artalejo F, Serrano A, et al. Manifestaciones clínicas de la hiperolesterolemia familiar heterozigota en España : estudio de 301 casos de la zona centro y norte. Medicina clínica 2000; 114:50-51.
11. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ 1991; 303:893-896.
12. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosis heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J cardiol. 1993; 72:171-176
13. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2004; 173:55-68.

