



Revista Uruguaya de Cardiología  
ISSN: 0797-0048  
ISSN: 1688-0420  
suc@adinet.com.uy  
Sociedad Uruguaya de Cardiología  
Uruguay

Stoll, Mario; Dell'Oca, Nicolás  
Genética de la hipercolesterolemia familiar  
Revista Uruguaya de Cardiología, vol. 34, núm. 3, 2019, Septiembre-, pp. 324-332  
Sociedad Uruguaya de Cardiología  
Uruguay

DOI: <https://doi.org/cardio.34.3.21>

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=479761371021>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org



Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso  
abierto

# Genética de la hipercolesterolemia familiar

Dres. Mario Stoll, Nicolás Dell'Oca

## Resumen

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno hereditario caracterizado por niveles séricos anormalmente altos de colesterol desde el nacimiento. Por este motivo, los pacientes con HF presentan un riesgo muy alto de sufrir eventos cardiovasculares prematuros. Con una prevalencia de 1 en 250, la HF es considerada hoy día una de las enfermedades genéticas más frecuentes en la población mundial. Sin embargo, a pesar de su elevada frecuencia y de que existen tratamientos efectivos para controlarla, la HF continúa siendo subtratada y subdiagnosticada. La HF es un trastorno oligogénico del metabolismo lipídico determinado principalmente por mutaciones en el gen *LDLR* (90% de los casos) y de herencia autosómica dominante. Con menos frecuencia se han encontrado mutaciones en genes *APOB*, *PCSK9*, *STAP1* y *APOE* (también de herencia autosómica dominante) y en el gen *LDLRAP1* (de herencia autosómica recesiva). En los pacientes sin mutaciones en estos genes, el aumento del colesterol puede ser explicado por la suma de alelos de riesgo en distintos loci, configurando una HF poligénica. Esta diversidad de mutaciones mayores y variantes comunes polimórficas conduce a un amplio espectro de presentaciones clínicas. La presencia de mutaciones en el gen *LDLR* aumenta más de veinte veces el riesgo de sufrir eventos coronarios. La identificación de una variante patogénica permite iniciar el diagnóstico familiar en cascada, que es la estrategia más costo-efectiva para la identificación de afectados. Es por esto que en los últimos años se ha destacado la importancia del diagnóstico molecular como conductor de la intervención médica y del seguimiento familiar.

**Palabras clave:** HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO II  
PREVENCIÓN PRIMARIA  
DIAGNÓSTICO MOLECULAR

## Genetics of familial hypercholesterolemia

### Summary

Familial hypercholesterolemia is an inherited disorder characterized by abnormally high serum cholesterol levels from birth. For this reason, patients have a very high risk of suffering premature cardiovascular events. With a prevalence of 1 in 250, it is now considered one of the most frequent genetic diseases in the world. However, despite its high frequency and effective treatments, it continues to be under-treated and under-diagnosed worldwide. Familial hypercholesterolemia is an oligogenic disorder of lipid metabolism mainly determined by mutations in *LDLR* gene (90% of cases) and of autosomal dominant inheritance. Less frequently, mutations have been found in *APOB*, *PCSK9*, *STAP1* and *APOE* genes (also of autosomal dominant inheritance) and in the *LDLRAP1* gene (of autosomal recessive inheritance). In patients without mutations in these genes, the increase in their cholesterol can be explained by the sum of risk alleles in different loci, configuring a polygenic disease. This diversity of major mutations and common polymorphic variants lead to a wide spectrum of clinical presentations. The presence of mutations in the *LDLR* gene increases the risk of coronary events over twenty times. The identification of a pathogenic variant allows family cascade screening, which is the most cost-effective strategy for the identification of affected persons. That is why in recent years the importance of molecular diagnosis as a driver of medical intervention and family monitoring has been highlighted.

**Key words:** TYPE II HYPERLIPOPROTEINEMIA  
PRIMARY PREVENTION  
MOLECULAR DIAGNOSTIC

Programa Nacional de Detección Temprana y Atención de Hipercolesterolemia Familiar. Laboratorio de Genética Molecular, Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Mario Stoll. Correo electrónico: genyco@cardiosalud.org

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido Set 9, 2019; aceptado Oct 9, 2019.

## Genética da hipercolesterolemia familiar

### Resumo

A hipercolesterolemia familiar é um distúrbio hereditário caracterizado por níveis séricos de colesterol anormalmente altos desde o nascimento. Por esse motivo, os pacientes apresentam um risco muito alto de sofrer eventos cardiovasculares prematuros. Com prevalência de 1 em 250, é hoje considerada uma das doenças genéticas mais frequentes na população mundial. No entanto, apesar de sua alta frequência e da existência de tratamentos eficazes para controlá-la, ela continua sendo subtratada e subdiagnosticada em todo o mundo. É um distúrbio oligogênico do metabolismo lipídico, determinado principalmente por mutações no gene *LDLR* (90% dos casos) e herança autossômica dominante. Menos frequentemente, foram encontradas mutações nos genes *APOB*, *PCSK9*, *STAP1* e *APOE* (também de herança autossômica dominante) e no gene *LDLRAP1* (de herança autossômica recessiva). Em pacientes sem mutações nesses genes, o aumento do colesterol pode ser explicado pela soma dos alelos de risco em diferentes loci, configurando uma hipercolesterolemia familiar poligênica. Essa diversidade de grandes mutações e variantes polimórficas comuns leva a um amplo espectro de apresentações clínicas. A presença de mutações no gene *LDLR* aumenta o risco de eventos coronarianos mais de vinte vezes. A identificação de uma variante patogênica permite iniciar o diagnóstico da família em cascata, que é a estratégia mais econômica para a identificação das pessoas afetadas. É por isso que, nos últimos anos, foi destacada a importância do diagnóstico molecular como fator de intervenção médica e monitoramento familiar.

**Palavras chave:** HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO II  
PREVENÇÃO PRIMÁRIA  
DIAGNÓSTICO MOLECULAR

### Introducción

En Génova, en 1998, en la segunda reunión de consulta sobre la hipercolesterolemia familiar (HF) organizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se generó un reporte de expertos de 33 países que afirmaba en su primer párrafo: “*Se estima que cerca de 250 millones de personas en el mundo están expuestas a riesgo muy alto de muerte a una joven edad porque son portadoras de uno o más genes que promueven desórdenes lipídicos heredables. Estos incluyen la hipercolesterolemia familiar (estimada en 10 millones), la hipercolesterolemia familiar combinada (HFC, 40 millones) y la hipercolesterolemia poligénica severa (HP, estimada en 200 millones)*”<sup>(1)</sup>.

Aunque esta afirmación sigue siendo válida, la advertencia sobre las consecuencias en la salud de los adultos jóvenes no fue tomada en cuenta en primera instancia. La Sociedad Europea de Aterosclerosis, 15 años después, publicó un consenso sobre HF que mostraba el subdiagnóstico y subtratamiento en la población general y estableció guías para prevenir la enfermedad cardíaca<sup>(2)</sup>.

Se concluyó que frente a la severidad de la situación, era necesario establecer estrategias de diagnóstico y tratamiento precoz a nivel mundial para una condición reconocida como generadora de una alta morbilidad y mortalidad en el adulto joven, fácil de prevenir y combatir.

En el mismo documento se destacaron los instrumentos más importantes para la identificación de pacientes: 1) la identificación familiar en cascata y los *screenings* oportunistas; 2) la implementación del diagnóstico molecular establecido como el *gold*

*standard*, explorando los genes *LDLR* y *APOB*, para superar zonas grises del diagnóstico guiado por los niveles plasmáticos de colesterol; 3) el establecimiento de registros centralizados que permitieran trabajar en el seguimiento de los pacientes y las familias generando una ayuda efectiva al médico en prevención primaria, tal como planteara el documento de la OMS.

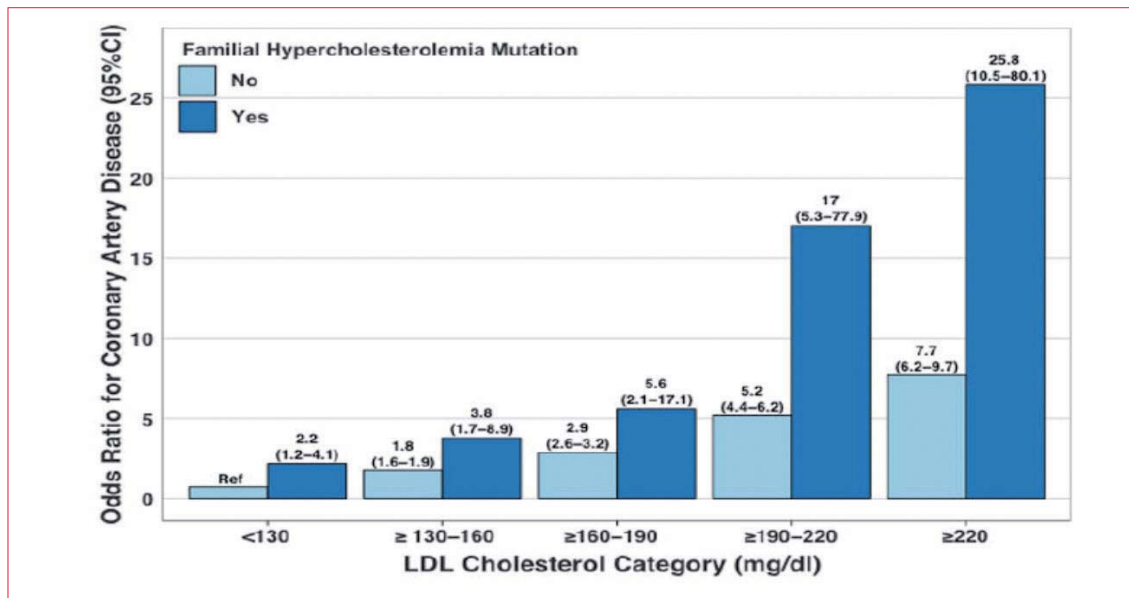
### La genética en la estimación del riesgo

La estimación de la susceptibilidad genética de un individuo a la enfermedad y la predicción del riesgo son fundamentales para la detección temprana y la prevención, especialmente en enfermedades que se expresan en el adulto.

Un patrón familiar de riesgo de enfermedad coronaria (EC) se describió por primera vez en 1938<sup>(3)</sup>. El componente genético es sin duda constitutivo, está presente en el sujeto desde la concepción y con frecuencia podemos encontrar su rastro en la transmisión familiar. Una mayor concordancia de eventos clínicos entre familiares con un parentesco biológico cercano presume un mayor número de genes compartidos y mayor probabilidad de semejanza en la presentación y evolución clínica de la enfermedad.

El análisis de la historia de salud y enfermedad familiar se estableció como un instrumento valioso para el asesoramiento y la prevención del riesgo coronario<sup>(4,5)</sup>.

La historia familiar y su representación gráfica como genealogía médica es una valiosa fuente de datos para establecer el diagnóstico y tratamiento del caso índice y del grupo familiar.



**Figura 1.** Impacto de las mutaciones patogénicas en *LDLR* en el riesgo de enfermedad coronaria. Para un mismo nivel de C-LDL una variante patogénica en *LDLR* aumenta significativamente el riesgo de enfermedad coronaria. Tomado de Khara y colaboradores<sup>(7)</sup>.

En la HF la severidad de la presentación clínica en la familia, determinada por los niveles de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en el perfil lipídico y por eventos coronarios prematuros, son los conductores más importantes del diagnóstico presuntivo y transforman la historia familiar en el primer estimador del riesgo del paciente.

Este instrumento clásico y subutilizado de la anamnesis se ha visto enriquecido por nuevos conocimientos de las correlaciones clínico-moleculares. Sin embargo, la historia familiar (como una primera aproximación) y la identificación de variantes génicas compartidas por individuos emparentados comienzan a utilizarse con más frecuencia en las últimas décadas debido principalmente a la reducción de costos de la secuenciación<sup>(6)</sup>.

### Las mutaciones son fuertes marcadores del riesgo coronario

La importancia de la genética en la estimación del riesgo coronario de la HF se determinó con claridad en un trabajo reciente de Khara y colaboradores, que demuestra que dentro de cualquier estrato de C-LDL observado, el riesgo de EC es mayor entre los portadores de mutaciones causantes de HF<sup>(7)</sup>. En individuos con C-LDL ≥ 190 mg/dl encontrar una mutación patogénica en el gen *LDLR* aumenta el riesgo de EC unas 22 veces (OR: 22,3; IC 95%: 10,7-53,2) (figura 1)<sup>(7)</sup>.

### Una prevalencia más alta que la estimada

Estudios recientes de los programas de HF en la población del norte de Europa revelaron cifras de prevalencia en el orden de 1 en 200, duplicando la estimación clásica de 1 en 500<sup>(9)</sup>. Un estudio de la base de datos de lípidos de Estados Unidos (n > 1,3 millones) sugiere que la prevalencia de HF es de 1 en 300, utilizando los criterios de la Asociación Nacional de Lípidos de Estados Unidos (National Lipid Association, NLA)<sup>(10)</sup>. Un cambio de esta magnitud modifica las cifras esperadas de HF en el mundo de 14 a 34 millones.

La prevalencia de la HF homocigota (clásicamente considerada muy baja) en el orden de 1 en 1.000.000, debe esperarse ahora en frecuencias entre 1 en 160.000-300.000 individuos<sup>(11)</sup>.

Estas cifras, que se están confirmando en todo el mundo, revelan un importante retraso diagnóstico y la existencia de niños y jóvenes afectados sin atención.

En Latinoamérica la situación es similar en cuanto a prevalencia, subdiagnóstico y subtratamiento según un trabajo reciente de la Red Iberoamericana de HF, que incluyó datos de Argentina, Brasil, Chile, México, Uruguay, España y Portugal<sup>(12)</sup>.

En Uruguay, la prevalencia todavía no es conocida. Una aproximación práctica basada en análisis de perfiles lipídicos hospitalarios demuestra una frecuencia en el orden de 1 en 300 cuando se seleccionan niveles de C-LDL > 250 mg/dl con triglicéridos normales (datos del Registro Nacional de HF, aún no publicados).

Considerando la prevalencia estimada por este método, en nuestro país deberíamos encontrar aproximadamente 12.000 portadores de HF heterocigota y 11 homocigotos.

Estos pacientes constituyen una población altamente vulnerable que exige la implementación de políticas específicas tendientes a disminuir la morbilidad y mortalidad por esta condición.

Una proyección a futuro, considerando que en Uruguay se producen 42.000 nacimientos anuales, sugiere que nacerían 140 niños portadores de HF por año, con una acumulación de 4.200 casos cada 30 años, en base a una estimación conservadora de un caso cada 300 nacimientos.

### Los genes y las variantes causales

La HF es un trastorno heterogéneo del metabolismo lipídico determinado por variantes patogénicas raras (frecuencia alélica menor a 1%) de efecto mayor en genes involucrados en el metabolismo del colesterol, y por variantes comunes con poco efecto en forma individual, pero que en conjunto determinan una HP<sup>(13,14)</sup>. Estos mecanismos interaccionan entre sí (herencia monogénica y herencia poligénica) y con el ambiente para determinar el amplio espectro de fenotipos clínicos en los pacientes con HF.

La cantidad de genes afectados también tiene influencia en el fenotipo. Enumeramos los genes más importantes:

1. *LDLR*. Es el gen que codifica el receptor de LDL (RLDL). El RLDL reside en la membrana plasmática y es responsable de la absorción de partículas de C-LDL hacia la célula, donde son degradadas<sup>(15)</sup>. El 90% de las mutaciones que determinan una HF se encuentran en este gen y se transmiten de forma autosómica dominante<sup>(16)</sup>. Por lo tanto, la enfermedad se manifiesta en heterocigotos con un alelo mutado de *LDLR* o en pacientes con dos alelos mutados que se denominan heterocigotos compuestos (cuando son dos variantes distintas), u homocigotos cuando presentan la misma alteración en los dos alelos del gen. Debido a esto, en heterocigotos compuestos, pero sobre todo en homocigotos, el hecho de que no exista una forma normal del gen determina un fenotipo más severo<sup>(17)</sup>. Se han descrito más de 2.900 variantes en este gen que afectan todos los dominios funcionales y por lo tanto todos los estadios del ciclo intracelular del RLDL<sup>(18)</sup>. La función de este gen se ve afectada por distintos tipos de mutaciones: rearrreglos genéticos (deleciones o inserciones grandes), mutaciones sin sentido (*stop* prematuro), mutaciones de cambio de sentido, mutaciones que afec-

tan los sitios de *splicing* y mutaciones en el promotor que disminuyen la expresión del gen<sup>(18)</sup>. Este amplio espectro de mutaciones puede requerir de más de una técnica de biología molecular para identificarlas.

Debido a que las manifestaciones clínicas en el heterocigoto en general aparecen luego de la edad reproductiva, la expansión de la mutación hacia la descendencia es la regla.

2. *APOB*. Este gen codifica la proteína por la que el RLDL se une a las partículas de C-LDL y promueve su captación. Las variantes patogénicas en este gen llevan también a un aumento de la concentración plasmática de C-LDL y EC prematura<sup>(19)</sup>. Las mutaciones en *APOB* más frecuentes se ubican dentro de la secuencia que codifica el dominio de unión al RLDL, y causan un tipo de HF que también se conoce como apo B defectuosa familiar (FDB) con fenotipo menos grave<sup>(20)</sup>. Entre 5% y 10% de los pacientes con diagnóstico clínico de HF tienen mutaciones en este gen. Son más comunes en Europa central y en poblaciones de origen celta y gallegas, donde la prevalencia de FDB es mayor que en otras áreas<sup>(21)</sup>.
3. *PCSK9*. Codifica una proteína (proteína convertasa subtilisina/kexina 9) que actúa como un antagonista del RLDL al promover su degradación. Las pocas mutaciones conocidas de ganancia de función (< 1% en todas las series) causan hipercolesterolemia al inhibir el *clearance* de C-LDL, y una HF dominante semejante a las del gen *LDLR*<sup>(22)</sup>. Las mutaciones de pérdida de función son más frecuentes y causan una disminución constitutiva del nivel de C-LDL y del riesgo de EC. Esta proteína se ha transformado en un objetivo terapéutico exitoso, ya que su inhibición promueve el aumento de RLDL y una disminución de los niveles de C-LDL por un mecanismo diferente a las estatinas o captación de colesterol, por lo que se suman al arsenal terapéutico en pacientes con resistencia o mala respuesta a los tratamientos clásicos<sup>(23)</sup>.
4. *LDLRAP1*. La genética de la hipercolesterolemia autosómica recesiva (ARH) se asocia a mutaciones en el gen que codifica la proteína adaptadora del RLDL 1 (*LDLRAP1*), proteína citosólica que contiene un dominio de unión a fosfotirosina, que se une directamente a la cola citoplásmica del receptor y media su internalización celular por el RLDL de clatrin<sup>(24)</sup>. Las mutaciones en este gen conducen al mal funcionamiento del RLDL y causan la enfermedad<sup>(25)</sup>.
5. *ABCG5* y *ABCG8*. Estos genes codifican para dos proteínas esterolina -1 y -2, que son esenciales para la regulación de la absorción y excreción

**Tabla 1.** Genes involucrados en el desarrollo de hipercolesterolemia familiar.

Gene	Protein	Chromosomal location (number of exons)	MIM number(s)	Number of mutations*	Comments
<b>Autosomal co-dominant inheritance<sup>†</sup></b>					
<i>LDLR</i>	LDL receptor	19p13.2 (18)	143890, 606945	>2,000	Most common cause of familial hypercholesterolaemia
<i>APOB</i>	Apolipoprotein B100	2p24.1 (29)	144010, 107730	32	Mutations generally associated with a less severe phenotype than <i>LDLR</i> mutations; common in some populations
<i>PCSK9</i>	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	1p32.3 (13)	603776, 607786	23	Gain-of-function mutations cause familial hypercholesterolaemia, whereas loss-of-function mutations cause depressed LDL cholesterol
<b>Autosomal dominant inheritance</b>					
<i>APOE</i>	Apolipoprotein E	19q13.32 (6)	107741	1	An in-frame deletion of Leu167 has been detected in individuals with familial hypercholesterolaemia phenotypes <sup>48</sup>
<i>STAP1</i>	Signal-transducing adaptor protein 1	4q13.2 (10)	604298	4	Mutations identified by linkage analysis and exome sequencing; exceedingly rare
<b>Recessive inheritance</b>					
<i>LDLRAP1</i>	LDL receptor adaptor protein 1	1p36.11 (15)	603813, 605747	17	Individuals with two mutations have autosomal recessive hypercholesterolaemia and often have a milder phenotype than individuals with two <i>LDLR</i> mutations; heterozygous parents of the index case often have no obvious lipid phenotype
<i>ABCG5</i>	Sterolin 1	2p21 (15)	210250, 605459	2	Mutations cause sitosterolaemia; compound heterozygous mutations have been observed in a child with severe hypercholesterolaemia <sup>51</sup>
<i>ABCG8</i>	Sterolin 2	2p21 (14)			
<i>LIPA</i>	Lysosomal acid lipase	10q23.31 (10)	278000, 613497	1	Mutations cause cholesterol ester storage disease (Wolman disease); homozygous mutations at a splice junction can produce a familial hypercholesterolaemia-like phenotype <sup>37</sup>

LDL, low-density lipoprotein; MIM, Mendelian Inheritance in Man. \*As of 18 September 2017, downloaded from the Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)<sup>33</sup>. †Rarely, compound heterozygosity or double heterozygosity are observed.

Tomado de Human Mutation Database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)

de esteroides. Las mutaciones en cualquiera de ellos provocan un trastorno lipídico, llamado sitosterolemia. Esta enfermedad de herencia autosómica recesiva es poco frecuente y genera una fenocopia de la HF, con altos niveles de esteroides en plasma y aumento de C-LDL. Los hallazgos clínicos incluyen xantomas, artralgias y aterosclerosis prematura<sup>(26)</sup>.

La HF es una población de alto nivel de riesgo de EC de comienzo temprano, con una vulnerabilidad genética identificable causada principalmente por mutaciones en los genes *LDLR*, *APOB* y *PCSK9*<sup>(8)</sup>. Si bien prácticamente el 95% de las mutaciones se encuentran en estos genes, existen casos muy raros con mutaciones en genes como *LIPA*, *STAP1* y *APOE*<sup>(27-29)</sup> (tabla 1).

Con los avances de la secuenciación masiva los genes mencionados pueden ser secuenciados a un costo razonable para identificar las mutaciones causantes de HF<sup>(13)</sup>. Estas tecnologías han tenido un gran impacto en el diagnóstico genético.

Sin embargo, uno de los principales problemas derivados del uso de estas tecnologías es el descubrimiento de un gran número de variantes de significado incierto (VUS, del inglés Variations of Unknown Significance). En particular, aparecen con una alta frecuencia en el gen *APOB*, un gen muy largo y hasta ahora poco explorado en el que se han encontrado mutaciones que aumentan o disminuyen los niveles de colesterol circulante<sup>(20,30)</sup>. Las bases de datos interna-

ciones que comparten información genética, junto con la clínica, son importantes para avanzar en la determinación de la patogenicidad de estas variantes.

### El aporte de los polimorfismos simples: los scores de riesgo genético

El desarrollo de estudios de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés Genome Wide Association Studies) permitió identificar numerosas variantes comunes de alta frecuencia (frecuencia alélica mayor a 5%) asociadas a niveles de colesterol y a riesgo de EC<sup>(8,14)</sup>.

El conocimiento de estas variantes fue clave para el desarrollo de scores poligénicos que pueden explicar niveles elevados de C-LDL en plasma en ausencia de mutaciones mayores en genes clásicos<sup>(31,32)</sup>. Esta forma de HF, conocida como HP, está presente hasta en el 80% de los pacientes con HF sin mutaciones de efecto mayor<sup>(14)</sup>.

El score poligénico puede ser de utilidad en la práctica clínica. Permite establecer un diagnóstico de causa genética en pacientes sin mutaciones en genes conocidos, e identificar algunos pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento menos agresivo<sup>(14)</sup>.

### Dislipemias aterogénicas y enfermedad coronaria precoz

Estudios recientes han intentado determinar la susceptibilidad genética a la EC prematura median-

te la estrategia de secuenciación del exoma completo. Mediante esta estrategia, Do y colaboradores identificaron variantes patogénicas poco frecuentes en pacientes con infarto de miocardio precoz (menores de 50 años en los varones y 60 años en las mujeres) en los genes *LDLR* y *APOA5*, vinculados al metabolismo del C-LDL y triglicéridos, respectivamente<sup>(33)</sup>. A su vez, un trabajo reciente de Khera y colaboradores demuestra que variantes en el gen *LPL* están asociadas a niveles elevados de triglicéridos y a mayor riesgo de infarto agudo de miocardio<sup>(34)</sup>. Estas observaciones reafirman el rol del C-LDL como factor de riesgo para EC y posicionan a la hipertrigliceridemia como un gran factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

### Menos eventos con niveles de C-LDL bajo desde el nacimiento

Michael S. Brown y Joseph L. Goldstein, los descubridores del LDL que recibieron por este trabajo el Premio Nobel de Medicina en el año 1986, publicaron un comentario en la revista *Science*<sup>(35)</sup>, que titularon “Reducir el C-LDL: no solo cuán bajo, sino ¿cuánto tiempo?”. El comentario refiere al estudio de Cohen y colaboradores<sup>(36)</sup>, que analizando a estadounidenses de mediana edad, encontraron un pequeño número de sujetos con mutaciones nulas en *PCSK9*, en quienes la concentración de C-LDL se redujo en 38 mg/dl, pero la prevalencia de EC disminuyó 88%. En estas familias los niveles extremadamente bajos de C-LDL desde el nacimiento son naturalmente protectores de la aterosclerosis coronaria y disminuyen la EC más allá de lo que se logra con los hipolipemiantes disponibles.

Otros trabajos, como los de Ference y colaboradores<sup>(37)</sup>, reafirmaron que la exposición prolongada a niveles más bajos de colesterol disminuye el riesgo de EC.

La reducción del C-LDL de comienzo temprano en la vida puede prevenir o retrasar sustancialmente la progresión de la aterosclerosis coronaria y, por lo tanto, mejorar significativamente el beneficio clínico de las terapias hipolipemiantes.

### Conclusiones

La HF es un problema de salud pública en todo el mundo. Distintos programas internacionales han promovido un “llamado a la acción”, tanto a gobiernos nacionales como a médicos, para disminuir la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad<sup>(38,39)</sup>. Los avances en los conocimientos de las bases genéticas de la HF impactan fuertemente en el diagnóstico, tratamiento y control de esta enfermedad.

El diagnóstico de HF se confirma al encontrar una variante patogénica en alguno de los genes causantes. Una mutación patogénica en un paciente con sospecha clínica de HF aumenta significativamente el riesgo de EC y en algunos casos justifica un tratamiento de mayor intensidad para alcanzar los objetivos terapéuticos. A su vez, la identificación de una variante patogénica en el caso índice permite iniciar la identificación familiar en cascada a un bajo costo. Esta estrategia ha demostrado ser la más costo-efectiva, ya que permite detectar pacientes en su etapa presintomática y antes del desarrollo de aterosclerosis significativa. La detección precoz de la HF permite implementar tratamientos para reducir el C-LDL temprano en la vida de los pacientes, mejorando los resultados clínicos.

En pacientes con sospecha clínica de HF y sin mutaciones en genes clásicos, el uso de scores poligénicos ayuda a definir la etiología de los altos niveles de colesterol. Este grupo de pacientes con un score positivo tienen un menor riesgo cardiovascular que las HF monogénicas, y en algunos casos puede estar justificado un tratamiento de menor intensidad.

De esta forma, el diagnóstico genético se ha posicionado como una herramienta de prevención primaria con potencial para establecer con mayor precisión el riesgo cardiovascular y personalizar el tratamiento en aquellos con mayor vulnerabilidad genética.

Mario Stoll, <https://orcid.org/0000-0001-9878-2415>

Nicolás Dell'Oca, <https://orcid.org/0000-0003-1316-3442>

### Bibliografía

1. **World Health Organization.** Human genetics Programme. Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a second WHO Consultation, Geneva, 4 September 1998. Geneva: WHO, 1999.
2. **Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, Ginsberg H, Masana L, Descamps O, et al.** Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013; 34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/eh273
3. **Müller C.** Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *J Intern Med.* 1938; 95(S89):75-84.
4. **Marenberg M, Risch N, Berkman L, Flodeurs B, de Faire U.** Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med.* 1994; 330:1041-6. doi: 10.1056/NEJM199404143301503
5. **Scheuner M, Whitworth W, McGruder H, Yoon P, Khoury M.** Familial risk assessment for early-onset

- coronary heart disease. *Genet Med.* 2006; 8(8):525-31. doi:10.1097/01.gim.0000232480.00293.00
6. **Stoll M, Raggio V.** La historia familiar: el primer paso a la genómica médica. *Tendencias* 2007; 15(30): 117-23.
7. **Khera A, Won H, Peloso G, Lawson K, Bartz T, Deng X, et al.** Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(22):2578-89. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.520
8. **Khera A, Kathiresan S.** Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet.* 2017; 18(6):331-44. doi: 10.1038/nrg.2016.160
9. **Benn M, Watts G, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B.** Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(11):3956-64. doi: 10.1210/jc.2012-1563
10. **Miller P, Martin S, Toth P, Santos R, Blaha M, Nasir K, et al.** Screening and advanced lipid phenotyping in familial hypercholesterolemia: the Very Large Database of Lipids Study-17 (VLDL-17). *J Clin Lipidol.* 2015; 9(5):676-83. doi: 10.1016/j.jacl.2015.06.015
11. **Sjouke B, Hovingh G, Kastelein J, Stefanutti C.** Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Curr Opin Lipidol.* 2015; 26(3):200-9. doi: 10.1097/MOL.0000000000000179
12. **Santos R, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vasques-Cardenas N, Pereira A, et al.** Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol.* 2017; 11(1):160-6. doi: 10.1016/j.jacl.2016.11.004
13. **Sturm A, Knowles J, Gidding S, Ahmad Z, Ahmed C, Ballantyne C, et al.** Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(6): 662-80. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.044
14. **Futema M, Bourbon M, Williams M, Humphries S.** Clinical utility of the polygenic LDL-C SNP score in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2018; 277:457-63. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.006
15. **Brown M, Goldstein J.** How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Amer.* 1984; 251(5):58-66. doi: 10.1038/scientificameri-can1184-58
16. **Hooper A, Burnett J, Bell D, Watts G.** The Present and the future of genetic testing in familial hypercholesterolemia: opportunities and caveats. *Curr Atheroscler Rep.* 2018; 20(6):31. doi: 10.1007/s11883-018-0731-0.
17. **Alonso R, Díaz-Díaz J, Arrieta F, Fuentes-Jiménez F, de Andrés R, Saenz P, et al.** Clinical and molecular characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients: insights from SAFEHEART registry. *J Clin Lipidol.* 2016; 10(4): 953-61. doi: 10.1016/j.jacl.2016.04.006
18. **Leigh S, Futema M, Whittall R, Taylor-Bedding A, Williams M, den Dunnen J, et al.** The UCL low-density lipoprotein receptor gene variant database: pathogenicity update. *J Med Genet.* 2017; 54(4):217-23. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104054
19. **Soria L, Ludwig E, Clarke H, Vega G, Grundy S, McCarthy B.** Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci. U S A* 1989; 86(2): 587-91. doi: 10.1073/pnas.86.2.587
20. **Andersen L, Miserez A, Ahmad Z, Andersen R.** Familial defective apolipoprotein B-100: a review. *J Clin Lipidol.* 2016; 10(6):1297-302. doi: 10.1016/j.jacl.2016.09.009
21. **Esperón P, Raggio V, Lorenzo M, Stoll M.** Mutación en el gen de apolipoproteína B responsable de hipercolesterolemia familiar?: primeros dos casos clínicos reportados en Uruguay. *Rev Urug Cardiol.* 2013; 28(2):182-8.
22. **Abifadel M, Varret M, Rabès J, Allard D, Ou-guerram K, Devillers M, et al.** Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003; 34(2):154-6. doi: 10.1038/ng1161
23. **Singh A, Gupta A, Collins B, Qamar A, Monda K, Biery D, et al.** Familial hypercholesterolemia among young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(19):2439-50. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.059
24. **Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S.** The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene* 2015; 555(1):23-32. doi: 10.1016/j.gene.2014.09.020
25. **Arca M, Zuliani G, Wilund K, Campagna F, Fellin R, Bertolini S, et al.** Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet* 2002; 359(9309):841-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07955-2
26. **Hansel B, Carrié A, Brun-Druc N, Leclert G, Chantepie S, Coiffard A, et al.** Premature atherosclerosis is not systematic in phytosterolemic patients: severe hypercholesterolemia as a confounding factor in five subjects. *Atherosclerosis* 2014; 234(1): 162-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.030
27. **Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al.** Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and

- liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014; 235(1):21-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014. 04.003
28. **Fouchier S, Dallinga-Thie G, Meijers J, Zelcer N, Kastelein J, Defesche J, et al.** Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2014; 115(6):552-5. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304660
29. **Wintjens R, Bozon D, Belabbas K, MBou F, Girardet J, Tounian P, et al.** Global molecular analysis and APOE mutations in a cohort of autosomal dominant hypercholesterolemia patients in France. *J Lipid Res.* 2016; 57(3):482-91. doi: 10.1194/jlr.P055699
30. **Lam M, Singham J, Hegele R, Riazzy M, Hiob M, Francis G, et al.** Familial hypobetalipoproteinemia-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2012; 6(2):429-37. doi: 10.1159/000339761
31. **Talmud P, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper J, et al.** Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013; 381(9874): 1293-301. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62127-8
32. **Futema M, Shah S, Cooper J, Li K, Whittall R, Sharifi M, et al.** Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem.* 2015; 61(1):231-8. doi: 10.1373/clinchem.2014.231365
33. **Do R, Stitzel NO, Won H, Jørgensen A, Duga S, Angelica Merlini P, et al.** Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature* 2015; 518(7537): 102-6. doi: 10.1038/nature13917
34. **Khera A, Won H, Peloso G, O'Dushlaine C, Liu D, Stitzel N, et al.** Association of rare and common variation in the lipoprotein lipase gene with coronary artery disease. *JAMA* 2017; 317(9):937-46. doi: 10.1001/jama. 2017.0972
35. **Brown M, Goldstein J.** Biomedicine. Lowering LDL: not only how low, but how long? *Science* 2006; 311(5768):1721-3. doi: 10.1126/science.1125884
36. **Cohen J, Boerwinkle E, Mosley T, Hobbs H.** Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 354(12):1264-72. doi: 10.1056/NEJMoa054013
37. **Ference B, Majeed F, Penumetcha R, Flack J, Brook R.** Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(15):1552-61. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.020
38. **Teslovich T, Musunuru K, Smith A, Edmondson A, Stylianou I, Koseki M, et al.** Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466(7307):707-13. doi: 10.1038/nature09270
39. **Mata P, Alonso R, Pérez Jiménez F.** Detección de la hipercolesterolemia familiar: un modelo de medicina preventiva. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(9):685-8. doi: 10.1016/j.recsep.2014.01.016

### Programa Nacional de Detección Temprana y Atención de la Hipercolesterolemia Familiar en Uruguay

GENYCO es el Programa Nacional de Detección Temprana y Atención de la Hipercolesterolemia Familiar en Uruguay, desarrollado y dirigido desde la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular ([www.cardiosalud.org](http://www.cardiosalud.org)). El programa está orientado a individuos y familias altamente vulnerables, con sospecha clínica de la enfermedad, destacando la importancia de esta condición en la prevención cardiovascular<sup>(1)</sup>. Es un registro centralizado que facilita el acceso al estudio molecular del individuo y su familia, así como el asesoramiento genético correspondiente. El programa alienta la inclusión gradual de todas las instituciones médicas públicas y privadas con la designación de referentes médicos institucionales, quienes ingresan al registro a los individuos con sospecha clínica de la enfermedad y estarán encargados del seguimiento de pacientes con HF confirmada.

Hasta el momento se analizaron con estudio molecular a 410 individuos pertenecientes a 160 familias. De estos, 235 tienen una mutación patogénica confirmada (58%, de los cuales 148 son familiares); 31 presentan un score positivo para HF poligénica (5%) y 29 presentan variantes clasificadas como de significado clínico incierto (VUS) (6%). Una hermandad negativa para mutaciones dominantes presentó una mutación en homocigosis en el gen *ABCG8*, que determina una sitosterolemia familiar.

La secuenciación dirigida mediante NGS se ha convertido en la estrategia de elección para el diagnóstico molecular de HF, ya que permite analizar en forma rápida y eficiente los genes responsables (*LDLR*, *APOB*, *APOE*, *PCSK9*, *LDLRAP1*).

Correo electrónico: [genyco@cardiosalud.org](mailto:genyco@cardiosalud.org)

Teléfono: 2480 2715 int. 117 - Celular: 091 390 341 (exclusivo WhatsApp)

Horario de atención telefónica: 12.30 a 17.30.

<http://www.genyco.uy/>

\*El programa fue creado por Ley (18.996, art. 207) en noviembre de 2012, y su Decreto Reglamentario (357/013) aprobado por el Ministerio de Salud Pública en 2013.