

11213

3

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN.**

SECRETARÍA DE SALUD.

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO.
"FEDERICO GÓMEZ".**

**DISLIPIDEMIAS INFANTILES.
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA
(1/1,000,000)
PRESENTACIÓN DE 2 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALIDAD EN:**

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA.

PRESENTA:

11213

DR. WILBERT MANUEL CAMBRANIS RODRÍGUEZ.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

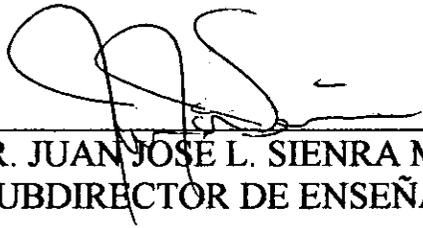


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

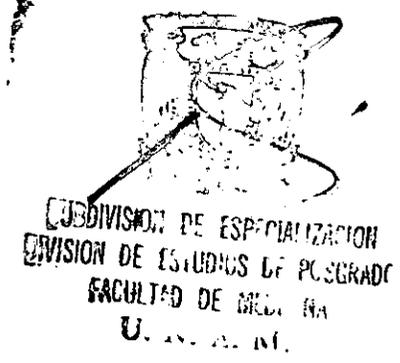
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. JUAN JOSÉ L. SIENRA MONGE
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA.



DR. LUIS MIGUEL DORANTES ÁLVAREZ.
ASESOR DE TESIS.



DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. DE P.

INTRODUCCIÓN:	5
MARCO TEÓRICO	6
GENERALIDADES	6
CLASIFICACIÓN:	6
LÍPIDOS SIMPLES	6
ACIDOS GRASOS:	6
COLESTEROL	6
LÍPIDOS COMPLEJOS:	7
TRIGLICÉRIDOS	7
fosfolípidos	7
DEFINICIÓN	8
FUNCIÓN:	8
CLASIFICACIÓN	8
SÍNTESIS	8
Vía exógena:	9
Vía endógena:	9
DISLIPIDEMIAS:	10
DEFINICIÓN:	10
CLASIFICACIÓN	10
TIPO I	10
TIPO IIa	10
TIPO IIb	10
TIPO III	10
TIPO IV	10
TIPO V	11
DIAGNÓSTICO	12
Perfil de lípidos	12
FACTORES DE RIESGO	13
Positivos:	13
Negativos	13
ETIOLOGÍA	13
Hipertrigliceridemia:	13
Hipercolesterolemia	15
Primaria o familiar:	15
Secundaria:	15
Mixta	15
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR	16
FISIOPATOGENIA	16
CLASIFICACIÓN	18
VARIEDAD HETEROCIGOTA	18
INCIDENCIA:	18
CUADRO CLÍNICO:	18
EXPLORACIÓN FÍSICA	18
DIAGNÓSTICO	18
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	19

TRATAMIENTO.....	19
Dieta.....	19
Ejercicio.....	20
Educación.....	20
Farmacológico.....	20
MORTALIDAD Y MORBILIDAD.....	22
VARIEDAD HOMOCIGOTA.....	23
INCIDENCIA.....	23
CUADRO CLÍNICO.....	23
EXPLORACIÓN FÍSICA.....	23
DIAGNÓSTICO.....	23
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	23
ARCO CORNEAL.....	24
tratamiento.....	25
dieta.....	25
Ejercicio.....	25
Educación.....	25
Farmacológico.....	25
quirúrgico.....	25
MORTALIDAD Y MORBILIDAD.....	26
JUSTIFICACION.....	27
OBJETIVO.....	27
MÉTODO.....	27
casos clínicos.....	28
ABELARDO.....	28
LAURA.....	30
RESULTADOS.....	32
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35

INTRODUCCIÓN:

Anualmente se establece el diagnóstico de enfermedad coronaria en 1.5 millones de pacientes, constituyendo uno de los principales problemas de salud pública de dicho país, con el consecuente costo social y productivo.¹

Se atribuyen estas alteraciones a la falta de ejercicio, dieta mal balanceada y obesidad en la mayoría de los casos.²

Las dislipidemias constituyen uno de los principales factores de riesgo y se tiene la ventaja de que se hacen manifiestas incluso antes que otros factores de riesgo.³

Pueden llegar a ser modificables en algunos casos, por este motivo es importante la detección y tratamiento oportuno en individuos de alto riesgo.⁴

Estos cambios se presentan desde la infancia y su presentación es variada.

La aterogénesis consiste en la acumulación de lípidos, células inflamatorias y tejido fibroso en la íntima, provocando la reducción del calibre de las arterias de gran y mediano calibre y como consecuencia la disminución de irrigación sanguínea.⁵

Es particularmente común en las arterias coronarias, siendo la principal causa de infarto agudo de miocardio.⁶

El infarto agudo de miocardio constituye la principal causa de muerte y discapacidad en Estados Unidos.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES.

Los ácidos grasos son moléculas insolubles.

Forman parte de las membranas celulares, proveen reservas energéticas y son precursores de las hormonas esteroideas.⁷

Son transportados en la sangre como lipoproteínas.

CLASIFICACIÓN:

LÍPIDOS SIMPLES.

ACIDOS GRASOS:

Constituyen una fuente de energía, en los tejidos se esterifican y forman lípidos complejos.

Se transportan en la sangre como complejos unidos a lipoproteínas y en su forma libre unidos a albúmina.

Varían dependiendo del tamaño y dobles enlaces. Se subdividen en:

SATURADOS.

No poseen dobles enlaces. Ejemplo: Ácido esteárico.

MONOINSATURADOS.

Poseen un doble enlace. Ejemplo: Ácido oleico.

POLIINSATURADOS.

Poseen 2 o más dobles enlaces. Ejemplo: Ácido Linoleico

COLESTEROL.

Es el principal precursor de las hormonas esteroideas, sales biliares y componente de la membrana celular.⁸

Está formado por una molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno unido a una cadena lateral de 8 carbonos.

SÍNTESIS.

El colesterol se obtiene de la dieta y es también sintetizado por diversas células del cuerpo entre las que se incluyen:

Hígado 10-20%.

Resto de las células 80% (Piel, adrenales, gónadas, cerebro, intestino)

PROCESO.

Acetato → HMG-CoA → Ácido Mevalónico → Colesterol⁹

El colesterol por retroalimentación negativa actúa sobre la HMC-CoA reductasa inhibiendo la formación de Ácido Mevalónico y consecuentemente su síntesis.

METABOLISMO.

El colesterol no puede ser degradado a CO₂ y H₂O, necesita ser excretado como colesterol libre en la bilis o ser convertido en sales biliares y ser eliminado por las heces.

Alrededor del 50% del colesterol que entra al intestino es reabsorbido a través de la circulación enterohepática¹⁰

LÍPIDOS COMPLEJOS:

TRIGLICÉRIDOS.

Están formados por 3 moléculas de ácidos grasos esterificados a una molécula de glicerol.

Participan como depósitos en los adipositos, cuando son hidrolizados los ácidos grasos son liberados y proporcionan la fuente de energía.¹¹

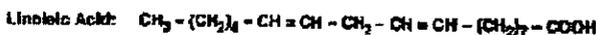
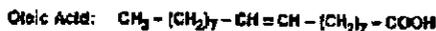
Se transportan en la sangre a través de las lipoproteínas.

FOSFOLÍPIDOS.

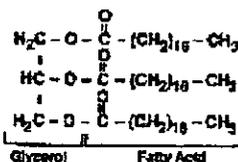
Están formados por 2 moléculas de ácidos grasos esterificados a una molécula de glicerol. El tercer grupo hidroxilo del glicerol se une a un fosfato.

Esto proporciona una región hidrofóbica y otra hidrofílica, por este motivo constituyen componentes esenciales de la membrana celular.

A. Fatty Acids

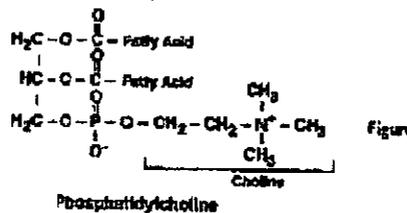


B. Triglycerides



Tristearin

C. Phospholipids



D. Cholesterol

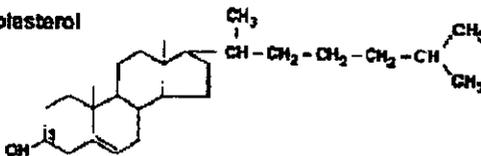
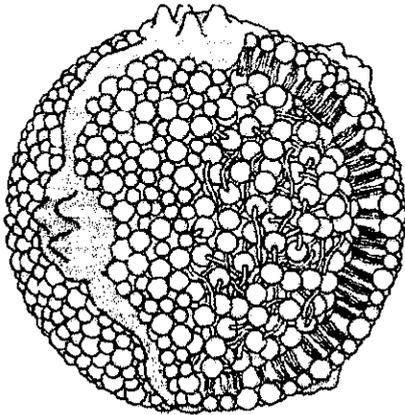


FIGURA 1 DIFERENTES TIPOS DE LÍPIDOS.

LIPOPROTEÍNAS.

DEFINICIÓN.

Se conoce con este nombre a la unión de una apoproteína específica con un lípido. El colesterol y los triglicéridos son transportados en la circulación unidos a apoproteínas en forma de complejos llamándoseles lipoproteínas.¹²



- Colesterol no esterificado
- Fosfolípidos
- Ésteres de colesterol
- Proteínas B-100

LIPOPROTEÍNA (LDL)

FUNCIÓN:

- Movilización de los lípidos en el plasma por ser insolubles.¹³
- Sirven como ligandos a receptores específicos.
- Favorecen el transporte transmembrana.
- Regulan actividad enzimática celular.¹⁴

CLASIFICACIÓN.

Las lipoproteínas se clasifican dependiendo de su densidad en:¹⁵

Quilomicrones.

VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad).

IDL (Lipoproteínas de densidad intermedia).

LDL (Lipoproteínas de baja densidad).

HDL (Lipoproteínas de alta densidad).

SÍNTESIS.

Las lipoproteínas se sintetizan en:¹⁶

Intestino delgado (quilomicrones).

Hígado (VLDL, HDL, LDL, IDL).

VÍA EXÓGENA:

Incluye el metabolismo de las lipoproteínas intestinales, *quilomicrones* ricos en triglicéridos que se originan de la dieta.

VÍA ENDÓGENA: ¹⁷

Incluye las lipoproteínas formadas en otros tejidos que no sean los intestinos, predominante en el hígado.

El hígado secreta *VLDL* (lipoproteínas de muy baja densidad) a la circulación, en los tejidos periféricos particularmente en el tejido adiposo y músculo, es transformada por acción de la *lipoproteinlipasa* (LPL) separando la mayor cantidad de triglicéridos y formando IDL.

La *IDL* (lipoproteínas de densidad intermedia) puede a su vez ser captada por el hígado a través de receptores de LDL o ser convertida en LDL.

La *LDL* (lipoproteínas de baja densidad) puede ser removida de la circulación al ser captada por su receptor.

Existe un receptor específico para las LDL en casi todas las membranas celulares favoreciendo su captación constituyendo este el mecanismo de aporte de colesterol a los tejidos extrahepáticos.

Estimulándose así la síntesis de membrana y de hormonas esteroideas.

La LDL unida a aproteína B y una cadena lateral de proteína glucosilada da lugar a la formación de *lipoproteína A*.

La *lipoproteína A* participa en la aterogénesis y en la trombogénesis por su similitud con el plasminógeno

La *HDL* (lipoproteínas de alta densidad) interacciona con la LDL o VLDL a través de la lipólisis y la acción de la lecitin colesterol aciltransferasa (LCAT).

El papel fundamental de la HDL es captar colesterol y transportarlo nuevamente al hígado.

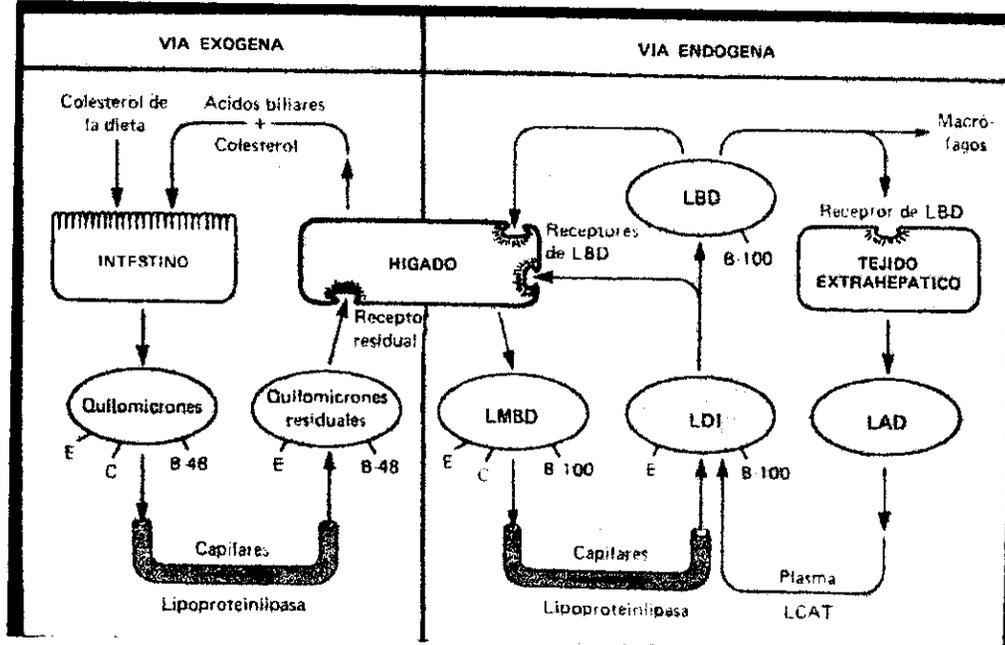


FIGURA 3 VIAS METABÓLICAS.

DISLIPIDEMIAS:

DEFINICIÓN:

Se conoce con este nombre a cualquier alteración en la cantidad o función de los lípidos y / o lipoproteínas.¹⁸

Su génesis es variable puede ser monogénica, poligénica, asociada con otros factores ambientales o enfermedades agregadas.¹⁹

Sus manifestaciones clínicas son variadas.

CLASIFICACIÓN.

Fue establecida por Fredickson con base en la densidad de las lipoproteínas por electroforesis, es poco práctica.²⁰

TIPO I

La deficiencia familiar de la lipoproteinlipasa.²¹

Condiciona elevación de quilomicrones y de triglicéridos. El colesterol sérico puede ser normal.

Debutan en la infancia con pancreatitis y xantomas eruptivos.

TIPO IIA

Deficiencia de receptor de LDL o apoproteína B-100.

Condiciona una elevación muy severa de los niveles de colesterol sérico, los triglicéridos se mantienen normales.

Debutan con aterosclerosis y xantomas tuberosos o tendinosos así como xantelasmas.

TIPO IIB

Existe predisposición familiar, pero la mutación genética no ha sido aun identificada.

Acumulación de LDL y VLDL con elevación del colesterol y triglicéridos.

Se presenta en etapas adultas con xantomas tuberosos, tendinosos y xantelasmas.

TIPO III

Existe una base genética, se conoce como disbetalipoproteinemia, se caracteriza por mutaciones a nivel de apoproteína E que impide su unión al receptor de IDL.

Acumulación de IDL, existe elevación de colesterol y triglicéridos séricos en plasma.

Estos pacientes presentan aterosclerosis y xantomas planos sobre todo en las palmas.

TIPO IV

El defecto genético no ha sido identificado aún, se conoce como *Hipertrigliceridemia familiar*.

Existe acumulación de VLDL que favorece la elevación de triglicéridos séricos, el colesterol sérico es normal.

Debutan con xantomas eruptivos.

TIPO V

Resulta de defectos genéticos de la apoproteína C II.

Acumulación de quilomicrones y VLDL.

Debutan desde la infancia con presencia de pancreatitis y xantomas eruptivos.

TABLA 1 CLASIFICACIÓN DE FREDRICKSON.

TIPO	SUERO	LIPOPROTEÍNAS ELEVADAS	ENFERMEDADES ASOCIADAS	COLESTEROL	TRIGLICÉRIDOS
I	SOBRE-NADANTE	QUILOMICRONES	DEFICIENCIA DE LPL, APO C II	NORMAL	MUY ALTO
IIa	CLARO	LDL	HCF, NEFROSIS, HIPOTIROIDISMO, DISLIPIDEMIA MIXTA.	MUY ALTO	NORMAL
IIb	CLARO	LDL, VLDL	DISLIPIDEMIA MIXTA	MUY ALTO	ALTO
III	TURBIO	IDL	DISBETALIPO PROTEINEMIA	ALTO	ALTO
IV	TURBIO	VLDL	HIPERTRIGLICERIDEMIA DISLIPIDEMIA MIXTA, DIABETES	NORMAL O ALTO	MUY ALTO
V	SOBRE NADANTE Y FONDO TURBIO	QUILOMICRONES VLDL	DIABETES	ALTO	MUY ALTO

DIAGNÓSTICO.

PERFIL DE LÍPIDOS.

Incluye la determinación de:²²

Lípidos totales, colesterol, triglicéridos, LDL, HDL, VLDL, IDL y quilomicrones.

Para poder realizar el perfil de lípidos y obtener valores confiables es necesario un ayuno de 12 horas.²³

Se recomienda la *detección selectiva* de colesterol en pacientes con:^{24, 25}

Antecedente familiar de cardiopatía coronaria prematura (menor de 55 años en uno de los padres o abuelos).

Padres que cuenten con una determinación de colesterol total mayor de 240 mg/dl.

Si la cifra obtenida es menor de 170 mg/dl no se requieren más intervenciones.

Si la cifra fluctúa entre 170 y 199 mg/dl se recomienda realizar una segunda determinación y obtener un promedio, si el promedio es mayor de 170 mg/dl se recomienda realizar un perfil lipídico.

Toda determinación mayor de 200 mg/dl. requiere un perfil de lípidos completo.

La concentración plasmática normal de colesterol total fluctúa entre 150-165 mg/dl y depende esencialmente de la concentración plasmática de LDL (<100 mg/dl.) y de HDL.

Se establece el diagnóstico de *hipercolesterolemia* en aquellos pacientes con concentraciones de colesterol total superiores al percentil 95 para su edad.²⁶

La importancia de conocer estos valores es por el riesgo de aparición de aterosclerosis prematura y cardiopatía isquémica en la edad adulta.²⁷

TABLA 2 VALORES NORMALES DE LÍPIDOS

Mean and Upper 95th Percentile Values for Fasting Plasma Cholesterol and Cholesterol Levels*

Age (years)	Cholesterol (mmol/L [mg/dL])		Triglyceride (mmol/L [mg/dL])	
	Mean	95 th Percentile	Mean	95 th Percentile
Males				
0—10	4.1 (160)	5.2(200)	0.6 (55)	1.1(100)
10—20	4.0(155)	5.2(200)	0.8 (70)	1.6(140)
20—30	4.5(175)	5.9(230)	1.2(110)	2.5(225)
30—39	5.0(195)	6.7(260)	1.5(135)	3.3(290)
40—49	5.4(210)	7.0(270)	1.7(150)	3.6(320)
50—59	5.6(215)	7.1(275)	1.6(145)	3.4(305)
60—69	5.6(215)	7.1(275)	1.6(140)	3.2(280)
70+	5.3(205)	7.0(270)	1.5(130)	2.9(260)
Females				
0—10	4.1(160)	5.2(200)	0.7 (60)	1.2(110)
10—20	4.1(160)	5.2(200)	0.8 (75)	1.5(130)
20—30	4.3(165)	5.7(220)	0.8 (75)	1.6(140)
30—39	4.7(180)	6.1(235)	1.0 (85)	1.8(160)
40—49	5.2(200)	6.7(260)	1.1(100)	2.3(200)
50—59	5.8(225)	7.6(295)	1.4(120)	2.8(250)
60—69	5.9(230)	7.8(300)	1.5(130)	2.7(240)
70+	5.9(230)	7.5(290)	1.5(130)	2.7(235)

Adapted from data derived from cross-sectional plasma lipid distributions among 48,131 white participants in Visit 1 of the Lipid Research Clinics Prevalence Study of 11 North American populations (The Lipid Research Clinics Program Data Book: Selective Variables in 11 North American Populations, Vol. 1: Physiologic and Sociodemographic Characteristics, Bethesda, MD:

National Institutes of Health, 1979) Ninety fifth percentile values approximately + 2 SD above the mean for cholesterol. Because triglyceride levels are for normally distributed, mean values are higher than median values. Data for females are restricted to those not taking estrogen containing drugs, because women taking some hormones have altered plasma lipid levels.

From Wallace RB, Hoover I, Sandler D, et al. Altered plasma-Lipids associated with oral contraceptive or estrogen consumption: the Lipid Research Clinic program. Lancet 1977; 2:1114. Copyright by the Lancet Ltd., 1977.

FACTORES DE RIESGO.

POSITIVOS:

- Colesterol sérico mayor de 170 mg/dl.²⁸
- LDL mayor de 130 mg/dl.²⁹
- Hipertrigliceridemia.³⁰
- Edad (Hombres > 45 años y mujeres > 55 años y/o menopausia prematura sin tratamiento hormonal)³¹
- Historia familiar de infarto agudo de miocardio (Hombres < 55 años y mujeres < 65 años)³²
- Tabaquismo.³³
- Hipertensión arterial sistémica.³⁴
- Diabetes mellitus.³⁵
- Cifras bajas de HDL < 35 mg/dl.³⁶
- Obesidad.³⁷
- Incremento en los niveles séricos de Lp(a)³⁸
- Elevación de marcadores inflamatorios como proteína C reactiva.³⁹

NEGATIVOS.

HDL mayor de 60mg/dl ⁴⁰

ETIOLOGÍA.

Una vez establecido el diagnóstico de hiperlipidemia (Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o mixta) es necesario tratar de establecer la etiología desencadenante.⁴¹

HIPERTRIGLICERIDEMIA: ⁴²

Constituyen causas desencadenantes:

- Anticonceptivos orales.
- Diabetes mellitus.⁴³
- Alcoholismo.
- Pancreatitis.
- Gota.
- Sepsis secundaria a gram negativos.
- Glucogenopatía tipo I.

HIPERCOLESTEROLEMIA.

Se puede clasificar en:

PRIMARIA O FAMILIAR:

Resulta de mutaciones genéticas que ocasionan defectos en las apoproteínas o receptores.⁴⁴

SECUNDARIA:⁴⁵

- Obesidad.
- Hipotiroidismo.
- Síndrome nefrótico.
- Insuficiencia renal.
- Enfermedades de depósito.
- Diabetes mellitus.
- Síndrome colestásico.
- Tiazidas.
- Anticonceptivos orales.
- Alcohol.

MIXTA.

Es la combinación de hipercolesterolemia e hipetrigliceridemia.

Se puede encontrar en:⁴⁶

- Síndrome nefrótico.
- Falla renal crónica.
- Terapia inmunosupresora con esteroides.
- Diabetes mellitus.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.

La hipercolesterolemia familiar es la más frecuente de las hiperlipoproteinemias genéticas⁴⁷ que se manifiestan en la edad pediátrica.

Existe un riesgo importante de infarto prematuro, por este motivo la detección temprana y un tratamiento agresivo impedirán el desarrollo de aterosclerosis.

Debe extenderse el estudio a todos los familiares en primer grado para identificar portadores e iniciar tratamiento.

FISIOPATOGENIA.

Es provocada por mutaciones de las proteínas que codifican a los receptores de LDL, siendo fundamentales para la captación y homeostasis del colesterol en los hepatocitos.⁴⁸

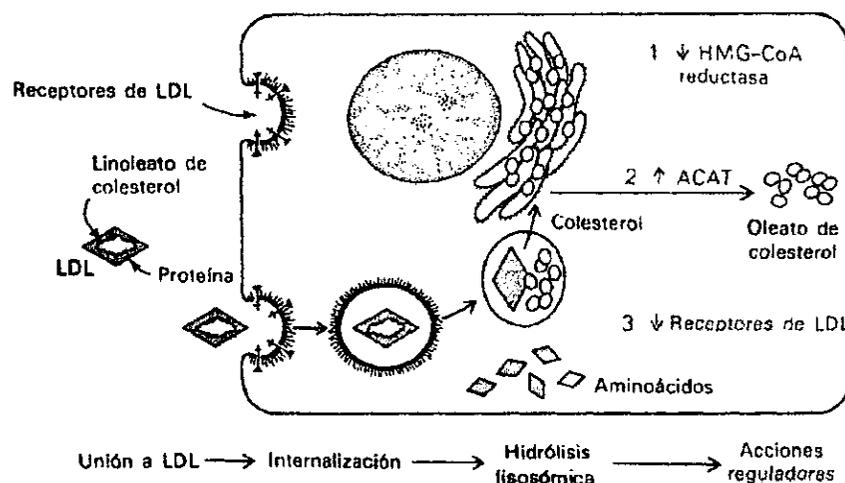


FIGURA 3 FISIOPATOGENIA.

Los receptores de LDL se unen por la unión de Apo B 100 y apo E.⁴⁹

Alrededor del 70% de la clarificación de LDL se lleva a cabo a nivel hepático.⁵⁰

Se internalizan y posteriormente regresan a su sitio en la superficie celular una vez que se introdujo la LDL, esto ocurre en 10 minutos aproximadamente.

La LDL por acción de los lisosomas se degrada en colesterol libre el cual es liberado al citosol.

El colesterol intracelular inhibe a la HMG-CoA reductasa, interfiriendo con la síntesis endógena de colesterol.

El colesterol promueve la esterificación del colesterol excedente.

El colesterol intracelular inhibe la síntesis de receptores de LDL.

Si los receptores de LDL están ausentes o no funcionan estos mecanismos de inhibición no se llevan a cabo.

Al no ser captadas las LDL por el hígado se estimula la producción intrahepática del colesterol, esto propicia un incremento añadido en los niveles séricos de colesterol.

La alteración en la captación y consecuente clarificación de LDL provoca elevación sérica de colesterol y LDL.

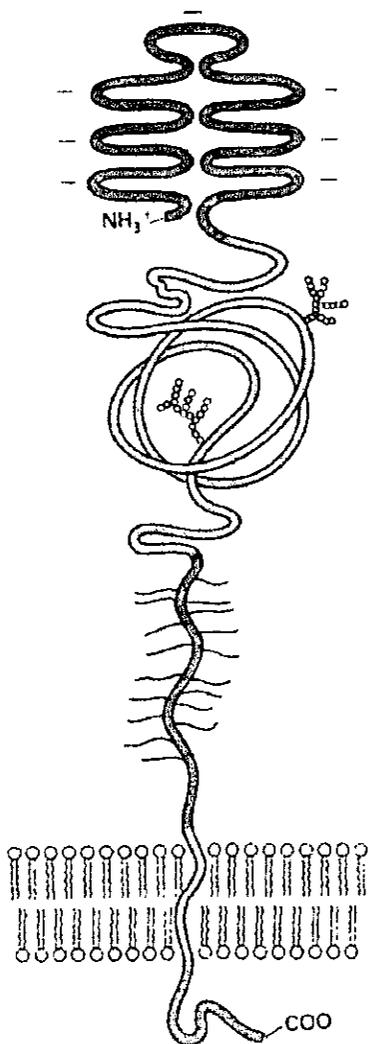
Esto condiciona una síntesis excesiva de colesterol intrahepático.

Los niveles elevados de colesterol facilitan la captación del mismo por células extrahepáticas sin receptores de LDL. Esto se observa en macrófagos dando lugar a la formación de células espumosas, depósito de plaquetas en el endotelio vascular y el desarrollo temprano de aterosclerosis.

El colesterol que se acumula en otras áreas particularmente en la piel puede formar xantelasmas y xantomas.

Es frecuente la formación de arco corneal y anomalías valvulares (estenosis aórtica) como consecuencia del depósito de colesterol.

El gen para el receptor de LDL se localiza en el brazo corto del cromosoma 19 y se transmite de manera autosómica dominante.⁵¹



Hasta el momento se han identificado alrededor de 150 mutaciones.⁵²

Las variaciones existentes van desde la ausencia total hasta la presencia de un 25% de receptores.

Las 5 clases de mutaciones incluyen:

Clase 1: Ausencia de receptores.

Clase 2^a: Bloqueo completo del transporte del receptor entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.

Clase 2b: Bloqueo parcial del transporte del receptor entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.

Clase 3: Inhabilidad del receptor para unir LDL.

Clase 4: Inhabilidad para internalización.

Clase 5: Inhabilidad para liberar LDL en el interior de la célula después de la internalización, esto condiciona incapacidad para reciclar al receptor a la superficie celular.⁵³

FIGURA 4 RECEPTOR DE LDL.

CLASIFICACIÓN.

Existen 2 variedades de hipercolesterolemia (heterocigota y homocigota)⁵⁴

En la *variedad heterocigota* la mitad de los receptores son normales y la otra mitad son defectuosos mientras que en la *variedad homocigota* la totalidad de los receptores son defectuosos, motivo por el cual las manifestaciones clínicas son más severas, de aparición más temprana y de más difícil control.

En la variedad homocigota es común la elevación mayor de 600 mg/dl de colesterol sérico; mientras que en la variedad heterocigota los niveles fluctúan entre 200 y 400 mg/dl.

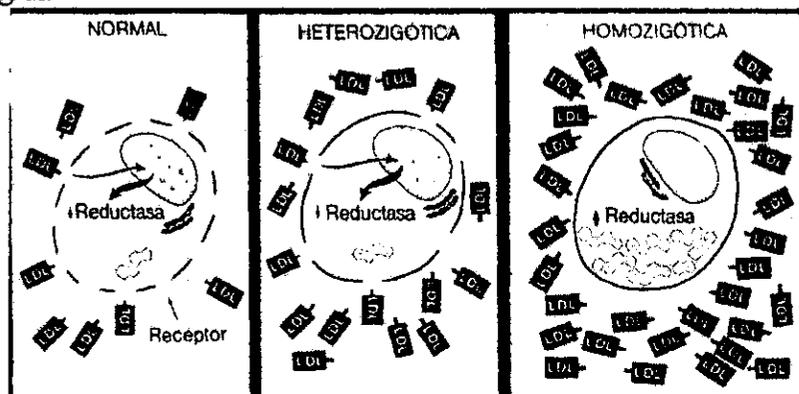


FIGURA 4 VARIEDADES DE HIPERCOLESTEROLEMIA

VARIEDAD HETEROCIGOTA.

INCIDENCIA:

1 / 500

CUADRO CLÍNICO:

Los niños permanecen asintomáticos hasta que llegan a la etapa adulta.

Existe el antecedente de cardiopatía isquémica coronaria prematura en 1 familiar en primer o segundo grado.

En la etapa adulta existe sintomatología de angor.

Pueden cursar con tendinitis y artralgias.

EXPLORACIÓN FÍSICA.

En la infancia es muy raro la presencia de xantomas, generalmente se hacen manifiestos hasta la tercera década de la vida.

Se localizan en tendón Aquiles y tendones extensores de los dedos de las manos.

DIAGNÓSTICO.

- LDL > 250 mg/dl y < 600 mg/dl.
- Junto con deficiencia de lipoproteína (a) incrementa riesgo de aterosclerosis significativamente.
- Electroforesis de lipoproteínas.

- Análisis de receptor de LDL

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

- Disbetalipoproteinemia.
- Hipercolesterolemia poligénica.
- Hipertrigliceridemia.
- Hipotiroidismo.
- Síndrome nefrótico.
- Hiperlipidemia familiar combinada.
- Deficiencia de apo B-100 familiar.

TRATAMIENTO.

La meta terapéutica recomendada por el Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) y la Asociación Americana de Diabetes recomiendan los siguientes niveles de LDL:

- Presencia de Diabetes o aterosclerosis en cualquier forma < 100 mg/dl.
- Sin los antecedentes previos pero con presencia de 2 o más factores de riesgo < 130 mg/dl.
- 1 factor de riesgo < 160 mg/dl.

DIETA.

Se espera una reducción aproximada del 15% en los niveles de LDL.⁵⁵

Se recomienda una distribución con un porcentaje calórico de la siguiente manera:⁵⁶

Carbohidratos 50%.

Lípidos 30%

Ácidos grasos saturados 10%

Ácidos grasos monosaturados 10%

Ácidos grasos poliinsaturados 10%

Proteínas 20%.

- Restricción en el aporte de colesterol diario menor de 250 mg/día.
- Se recomienda utilizar el paso 1 en todos los individuos sometidos a tratamiento dietético.
- Se recomienda utilizar el paso 2 en presencia de patología coronaria agregada.
- Dietas ricas en carbohidratos pueden incrementar los triglicéridos y disminuir HDL.
- Se necesita sustituir ácidos grasos saturados ya que elevan los niveles de colesterol sérico por saturación de receptores para LDL y falta de aclaramiento plasmático con un incremento de la síntesis endógena de colesterol. Lo mismo sucede con el colesterol.
- Los ácidos grasos poliinsaturados contienen doble enlace en la posición omega 3 como los ácidos eicopentatenico y docohexanoico contenidos en aceites de pescado disminuyen los niveles de VLDL así como la agregación plaquetaria.
- Sin embargo tienen poca repercusión en el nivel de colesterol total y en ocasiones pueden incrementar los niveles de triglicéridos, no se recomienda su

aplicación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ya que pueden empeorar su control glucémico.⁵⁷

- Los ácidos grasos monosaturados (aceite de oliva) cuando reemplazan a los saturados son capaces de disminuir el nivel de colesterol total, sin modificar el porcentaje de HDL.⁵⁸
- Se recomienda una dieta rica en fibra a partir de frutas, verduras, granos.
- A nivel intestinal se une la fibra con las sales biliares favoreciendo la excreción de las mismas y consecuentemente disminuyendo los niveles de colesterol. También contienen antioxidantes y flavonoides que tienen un efecto cardioprotector.

CATEGORIA	DIETA TÍPICA	PASO 1	PASO 2
Colesterol mg/día	500	300	200
% Lípidos	40	30	25
% Ac. Grasos saturados	14	10	7
% Carbohidratos	45	50-60	50-60
% Proteínas	15	10-20	10-20

EJERCICIO.

Se recomienda ejercicio aeróbico ya que provoca beneficios cardiovasculares, controla y disminuye el peso, disminuye la presión arterial y la resistencia a la insulina.

Pacientes con patología coronaria o síntomas sugestivos deberán ser sometidos previamente a una prueba de esfuerzo.

EDUCACIÓN.

Todo paciente y familiares deben conocer el riesgo de presentar un infarto agudo al miocardio.

Por este motivo deberán apegarse a la dieta, hacer ejercicio, dejar de fumar y seguir tratamiento farmacológico indicado.

FARMACOLÓGICO.

RECOMENDACIONES.⁵⁹

Niveles de LDL mayores de 190 mg/dl.

Niveles menores de 190 mg/dl de LDL pero con más de 3 factores de riesgo.

Presencia de coronopatía, antecedente de infarto.

Falta de respuesta ó apego al tratamiento dietético y ejercicio.⁶⁰

Hipercolesterolemia familiar homocigota.

INHIBIDORES DE LA METILGLUTARIL COENZIMA A REDUCTASA.

Enzima limitante en la síntesis de colesterol.

La inhibición provoca que los receptores de LDL se desaturen y esto favorece el aclaramiento plasmático al facilitar la captación del mismo.⁶¹

La dosis terapéutica reduce:⁶²

Niveles de colesterol de un 15 – 30 %

Niveles de LDL de un 20 – 40%

Niveles de triglicéridos 10 – 20 %

Incrementa los niveles de HDL hasta un 10%.

Se recomienda su administración nocturna ya que se considera que durante este periodo ocurre la mayor síntesis de colesterol.

El efecto adverso más serio es la miopatía que puede ocasionar mioglobulinuria e insuficiencia renal.

Los pacientes que presentan mialgias deberá solicitárseles determinación de (CPK) creatina fosfoquinasa y suspender el tratamiento inmediatamente.

El riesgo de miopatía se incrementa con la combinación de niacina, gemfibrozil, eritromicina, ciclosporina.

Existe elevación de las transaminasas séricas hasta 3 veces lo normal en un 2 a 3% de los pacientes, pueden llegar a ocasionar también insuficiencia hepática.

Los fármacos disponibles en la actualidad incluyen: Lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina.⁶³

RESINAS SECUESTRADORAS DE SALES BILIARES.

Se encargan de unir el cloro que contienen con las cargas negativas de las sales biliares lo que ocasiona falta de absorción de las mismas a nivel intestinal y excreción por heces.⁶⁴

El incremento en la excreción de sales biliares provoca una mayor oxidación de colesterol, liberación de receptores de LDL y disminución consecuente de los niveles plasmáticos de LDL.

Pueden reducir el colesterol plasmático hasta en un 15 – 25 %.

Sin embargo deben usarse con cautela en caso de hipertrigliceridemia ya que incrementan los niveles de triglicéridos.

Los efectos adversos son locales e incluyen: meteorismo, constipación.

Interfieren con la absorción de otros medicamentos como: Levotiroxina, digoxina, warfarina y tiazidas.

Para evitar lo anterior se deben administrar 4 horas antes o 1 hora después de la administración de los otros medicamentos.

NIACINA (VITAMINA B).

Se administra a razón de 2 a 4.5 gramos al día.⁶⁵

Acorta:

- Colesterol total 15 – 30%
- LDL y VLDL 15 – 30%
- Triglicéridos 30 – 40%
- Lp(a) hasta en un 40%
- Incrementa HDL hasta en un 25%

Ocasiona un síndrome de ruborización después de tomar el medicamento, el cual se puede controlar con el incremento gradual y progresivo de la dosis del mismo o con la ingestión de una aspirina una hora previa.

El efecto tóxico adverso consiste en la hepatotoxicidad.

Se debe suspender si existe una elevación de 10 veces o más de los niveles de transaminasas séricas.

También puede provocar hiperuricemia, intolerancia oral a la glucosa.

No debe administrarse a pacientes con úlcera péptica activa.

FIBRATOS.

- Se cuenta con el clofibrato y el gemfibrozil.⁶⁶

Estimulan la acción de la lipoproteinlipasa.⁶⁷

Disminuyen los niveles de:

Triglicéridos hasta un 40%

Colesterol hasta un 10%

LDL NO tienen efecto.

Incrementan los niveles de HDL hasta un 10%

Se deben tomar 1 o 2 veces al día.

El efecto adverso consiste en la formación de cálculos biliares.

No se recomienda su uso en insuficiencia renal ya que propician el desarrollo de miopatía.

PROBUCOL.

Disminuye muy poco los niveles de LDL pero también disminuye los niveles de HDL.

Es un potente antioxidante lo que previene el desarrollo de lesiones aterosclerosas.

Se administra 2 veces al día .

Su efecto adverso es la prolongación del segmento Q-T.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD.

Se manifiesta la aterosclerosis coronaria isquémica alrededor de la cuarta década de la vida en hombre y alrededor de la quinta década en mujeres.

No son comunes las manifestaciones clínicas no vasculares en los individuos afectados e incluso pueden no llegar a desarrollarlas.

El arco corneal es el hallazgo más común, se manifiesta después de los 30 años de edad, sin embargo es también un hallazgo común en población afroamericana y ancianos aún sin presencia de hipercolesterolemia. Lo mismo sucede con los xantelasma.

Los xantomas tendinosos son comunes en adultos y raros en niños, también se asocian con deficiencia de B-100.

VARIEDAD HOMOCIGOTA.

INCIDENCIA:

1 / 1,000,000.

CUADRO CLÍNICO:

- Infarto agudo del miocardio.
- Enfermedad vascular periférica.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Estenosis aórtica.
- Tendinitis o artralgias.
- Historia familiar de infarto agudo de miocardio en menores de 55 años.
- Hipercolesterolemia severa en ambos progenitores y en familiares de segundo grado.
- Existencia de familiares en primer grado con presencia de xantomas tendinosos.
- No sobreviven más de 30 años a menos que hayan recibido trasplante hepático.

EXPLORACIÓN FÍSICA.

- Presencia de xantomas cutáneos al nacimiento y/o en infancia temprana.
- Xantomas (tuberosos, planos, tendinosos) presentes desde la primera etapa de la vida.
- Presencia de arco corneal.
- Soplo de estenosis aórtica.

DIAGNÓSTICO.

- LDL > 600mg/dl.
- Triglicéridos normales.
- Electroforésis de lipoproteínas.
- Análisis de receptor de LDL
- Ecocardiograma.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

- Disbetalipoproteinemia.
- Hipercolesterolemia poligénica.
- Hipertrigliceridemia.
- Hipotiroidismo.
- Síndrome nefrótico.
- Hiperlipidemia familiar combinada.
- Deficiencia de apo B-100 familiar.



XANTOMAS



ARCO CORNEAL

TRATAMIENTO.

DIETA.

CATEGORIA	DIETA TÍPICA	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA
Colesterol mg/día	500	100
% Lípidos	40	20
% Ac. Grasos saturados	14	6
% Carbohidratos	45	65
% Proteínas	15	15

EJERCICIO.

Se recomienda ejercicio aeróbico ya que provoca beneficios cardiovasculares, controla y disminuye el peso, disminuye la presión arterial y la resistencia a la insulina.

Pacientes con patología coronaria o síntomas sugestivos deberán ser sometidos previamente a una prueba de esfuerzo.

EDUCACIÓN.

Todo paciente y familiares deben conocer el riesgo de presentar un infarto agudo al miocardio.

Por este motivo deberán apegarse a la dieta, hacer ejercicio, dejar de fumar y seguir tratamiento farmacológico indicado.

FARMACOLÓGICO.

COMBINACIONES TERAPÉUTICAS.

Se recomienda cuando los niveles de colesterol superan los 300 mg/dl.

Tienen como finalidad la reducción en un 50% de las LDL.

Generalmente se emplea la combinación de inhibidores de HMG-COA reductasa y niacina⁶⁸ ó HMG-COA reductasa y un secuestrador de sales biliares

También se emplea la combinación de HMG-COA reductasa y fibratos combinación especialmente útil en diabéticos.⁶⁹

Es necesario considerar que se incrementa la posibilidad de desarrollar miopatía con las combinaciones antes señaladas, por este motivo es indispensable realizar monitorización periódica de CPK (creatina fosfoquinasa).

QUIRÚRGICO.

BYPASS ILEAL.

Disminuye los niveles de colesterol en un 20 – 25%.

Se utiliza en aquellos pacientes que no toleran el tratamiento farmacológico.

TRANSPLANTE HEPÁTICO.

Es el único tratamiento curativo.⁷⁰

Provoca normalización de niveles de LDL.

Existen múltiples riesgos quirúrgicos y asociados con la inmunosupresión.

ANASTOMOSIS PORTOCAVA.

Se reducen los niveles de LDL hasta en un 50% y se acompaña de regresión de aterosclerosis, xantomas.

El mecanismo exacto de porque disminuyen los niveles de LDL se desconoce.

Es más seguro que el trasplante hepático y no requiere inmunosupresión.

AFÉRESIS.

Ocasiona la remoción selectiva de lipoproteínas que contengan Apoproteína B por medio de precipitación con heparina, columnas de dextran sulfato⁷¹ o columnas de inmuoabsorción.

Provocan disminución de:⁷²

LDL hasta un 50%.

Lipoproteína (a) hasta un 50%

VLDL y triglicéridos.⁷³

Preserva HDL.

El procedimiento dura alrededor de 3 horas y se realiza cada semana.⁷⁴

El efecto adverso más común es la hipotensión.

Es un procedimiento extremadamente costoso.⁷⁵

MORTALIDAD Y MORBILIDAD.

Aterosclerosis afecta arterias carótidas, coronarias, femorales e iliacas.

Niños fallecen por infarto agudo del miocardio y esto puede ser a edades tan tempranas como 1-2 años.

Es común la valvulopatía como estenosis aórtica por aterosclerosis.

El arco corneal, xantomas tendinosos, planos y tuberosos son frecuentes y se manifiestan desde la infancia y en algunos casos desde el nacimiento.

Las manifestaciones cutáneas auxilian en el establecimiento del diagnóstico y tratamiento.

El pronóstico a largo plazo es malo para la vida y función.

JUSTIFICACION

La hipercolesterolemia familiar es la más frecuente de las hiperlipoproteinemias genéticas que se manifiestan en la edad pediátrica. Es una enfermedad autosómica dominante que provoca elevación exagerada de colesterol y LDL. La variedad que encontramos en edades tempranas es la homocigota, presente en 1 por 1,000,000 habitantes en la población general. En esta entidad encontramos desde primera década de la vida xantomas tuberosos y tendinosos, arco corneal, xantelasma, ateromas coronarios antes de los 10 años de edad, existe un riesgo importante de infarto prematuro, la mayoría de los pacientes fallecen de infarto agudo del miocardio antes de los 30 años de edad. Los fármacos y la dieta no tienen influencia en la evolución natural de la enfermedad. El tratamiento actual consiste en plasmaféresis periódica, aféresis de LDL, derivación ileal, derivación portocava, trasplante hepático y transfección de un gen normal para receptores de LDL, por este motivo la detección a edades temprana previo a la existencia de daño miocárdico es imprescindible para indicar un tratamiento agresivo impedirán el desarrollo de la aterosclerosis y mejorar así la esperanza de vida de los pacientes con este padecimiento. Es importante también extender el estudio a todos los familiares en primer grado para identificar portadores e iniciar tratamiento en caso necesario.

OBJETIVO

Presentar dos pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homocigota haciendo énfasis en los hallazgos clínicos y en la afección sistémica de cada uno de los casos, diferenciando sus características de acuerdo a la edad de los mismos y el plan terapéutico a seguir realizando una revisión de la literatura mundial con la finalidad de ofrecer un tratamiento efectivo para retrasar la aparición de aterosclerosis en pacientes que aún no tengan evidencia de daño miocárdico.

MÉTODO

Se revisarán los expedientes clínicos de dos pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigota de donde se tomarán los datos de la historia clínica y estudios paraclínicos realizados para valorar afección sistémica, posteriormente se realizará una revisión de la literatura para ofrecer un tratamiento pertinente a cada caso.

JUSTIFICACION

La hipercolesterolemia familiar es la más frecuente de las hiperlipoproteinemias genéticas que se manifiestan en la edad pediátrica. Es una enfermedad autosómica dominante que provoca elevación exagerada de colesterol y LDL. La variedad que encontramos en edades tempranas es la homocigota, presente en 1 por 1,000,000 habitantes en la población general. En esta entidad encontramos desde primera década de la vida xantomas tuberosos y tendinosos, arco corneal, xantelasma, ateromas coronarios antes de los 10 años de edad, existe un riesgo importante de infarto prematuro, la mayoría de los pacientes fallecen de infarto agudo del miocardio antes de los 30 años de edad. Los fármacos y la dieta no tienen influencia en la evolución natural de la enfermedad. El tratamiento actual consiste en plasmaféresis periódica, aféresis de LDL, derivación ileal, derivación portocava, trasplante hepático y transfección de un gen normal para receptores de LDL, por este motivo la detección a edades temprana previo a la existencia de daño miocárdico es imprescindible para indicar un tratamiento agresivo impedirán el desarrollo de la aterosclerosis y mejorar así la esperanza de vida de los pacientes con este padecimiento. Es importante también extender el estudio a todos los familiares en primer grado para identificar portadores e iniciar tratamiento en caso necesario.

OBJETIVO

Presentar dos pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homocigota haciendo énfasis en los hallazgos clínicos y en la afección sistémica de cada uno de los casos, diferenciando sus características de acuerdo a la edad de los mismos y el plan terapéutico a seguir realizando una revisión de la literatura mundial con la finalidad de ofrecer un tratamiento efectivo para retrasar la aparición de aterosclerosis en pacientes que aún no tengan evidencia de daño miocárdico.

MÉTODO

Se revisarán los expedientes clínicos de dos pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigota de donde se tomarán los datos de la historia clínica y estudios paraclínicos realizados para valorar afección sistémica, posteriormente se realizará una revisión de la literatura para ofrecer un tratamiento pertinente a cada caso.

JUSTIFICACION

La hipercolesterolemia familiar es la más frecuente de las hiperlipoproteinemias genéticas que se manifiestan en la edad pediátrica. Es una enfermedad autosómica dominante que provoca elevación exagerada de colesterol y LDL. La variedad que encontramos en edades tempranas es la homocigota, presente en 1 por 1,000,000 habitantes en la población general. En esta entidad encontramos desde primera década de la vida xantomas tuberosos y tendinosos, arco corneal, xantelasma, ateromas coronarios antes de los 10 años de edad, existe un riesgo importante de infarto prematuro, la mayoría de los pacientes fallecen de infarto agudo del miocardio antes de los 30 años de edad. Los fármacos y la dieta no tienen influencia en la evolución natural de la enfermedad. El tratamiento actual consiste en plasmaféresis periódica, aféresis de LDL, derivación ileal, derivación portocava, trasplante hepático y transfección de un gen normal para receptores de LDL, por este motivo la detección a edades temprana previo a la existencia de daño miocárdico es imprescindible para indicar un tratamiento agresivo impedirán el desarrollo de la aterosclerosis y mejorar así la esperanza de vida de los pacientes con este padecimiento. Es importante también extender el estudio a todos los familiares en primer grado para identificar portadores e iniciar tratamiento en caso necesario.

OBJETIVO

Presentar dos pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homocigota haciendo énfasis en los hallazgos clínicos y en la afección sistémica de cada uno de los casos, diferenciando sus características de acuerdo a la edad de los mismos y el plan terapéutico a seguir realizando una revisión de la literatura mundial con la finalidad de ofrecer un tratamiento efectivo para retrasar la aparición de aterosclerosis en pacientes que aún no tengan evidencia de daño miocárdico.

MÉTODO

Se revisarán los expedientes clínicos de dos pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigota de donde se tomarán los datos de la historia clínica y estudios paraclínicos realizados para valorar afección sistémica, posteriormente se realizará una revisión de la literatura para ofrecer un tratamiento pertinente a cada caso.

CASOS CLÍNICOS:

ABELARDO.

Ficha de Identificación:

Masculino. 9 años 7 meses. Originario y residente de Xutla, Oaxaca. Medio rural. Nivel socioeconómico bajo.

Antecedentes:

Heredo familiares: Negados, padres y hermanos (4) sanos, consanguinidad negada.

Personales no patológicos: Neurodesarrollo adecuado. Inmunizaciones completas. Dieta: Hipocalórica e hipoproteica.

Personales patológicos: Hospitalizaciones en 3 ocasiones por cardiopatía en estudio. Resto negados.

Padecimiento actual:

Desde hace 3 años refiere: *Disnea*, progresiva hasta los pequeños esfuerzos; *dolor precordial* tipo opresivo, retroesternal, sin irradiaciones, se incrementa con el esfuerzo y disminuye con el reposo, duración de 1 a 3 minutos; *lipotimias* ocasionales; *xantomas* diseminados.

Exploración física:

Peso 20 Kg (-3), Talla 118 cm (-3); FC 100 x min, FR 28 x min, T/A 90/70. Ortopnea. Soplo holosistólico, localizado entre el 2° y 4° espacio intercostal izquierdo, línea media clavicular, grado IV/VI, frémito, irradiación a carótida; xantomas localizados en codos, rodillas, glúteos. Arco corneal.

Estudios de laboratorio:

Biometría hemática. Química sanguínea. Electrolitos séricos. Examen general de orina. Pruebas de función hepática. Pruebas de función renal. Perfil tiroideo. Se reportan dentro de parámetros normales.

Perfil de lípidos paciente. Lípidos 1,614. Colesterol 600. Triglicéridos 141. Quilomicrones 0. HDL 30. LDL 441. VLDL 28.

Perfil de lípidos padre. Colesterol 276 Triglicéridos 86.

Perfil de lípidos madre. Colesterol 310 Triglicéridos 110.

Estudios de gabinete:

Tele de tórax: Crecimiento de ventrículo izquierdo. Electrocardiograma: S profunda en V1-V2 R altas en V5 -V6. T invertidas en V5 - V6; eje eléctrico de QRS a la izquierda; infradesnivel del segmento R-ST en V5-V6. Ecocardiograma: válvula aórtica engrosada, calcificada, limitada en su apertura; hipertrofia ventricular izquierda con disfunción diastólica; fracción de eyección de ventrículo izquierdo del 69%; insuficiencia mitral, tricuspídea, aórtica. Gamagrama perfusorio: Falta de impregnación con talio en la proyección anterior, oblicua anterior izquierda y lateral izquierda del ventrículo izquierdo. Se realiza biopsia de piel reportándose presencia de xantomas tuberosos con vacuolas lipídicas en su interior.

Diagnósticos:

Hipercolesterolemia familiar variedad homocigota; insuficiencia mitral, aórtica y tricuspídea; aterosclerosis; cardiopatía isquémica coronaria; lesión subendocárdica del ventrículo izquierdo.

Tratamiento:

Dieta con porcentaje calórico en grasa del 20% con 100 mg/día de colesterol. Lovastatina 20 mg VO c/24 h. Colestiramina 8 g 2 veces al día. Ácido acetilsalicílico 10 mgkgdosis. Vitamina E 5,000 UI c/24 h. Ac. Fólico 10 mg VO c/24 h. Queda excluido del programa de transplante hepático por lesión coronaria tan severa. Se programa para plasmaféresis. Desafortunadamente el paciente fallece de infarto agudo de miocardio, previo a la realización de la misma.

CONCLUSIONES: Se trata de un caso de hipercolesterolemia familiar variedad homocigota por la aparición temprana de aterosclerosis, presencia de arco corneal y xantomas cutáneos localizados en pliegues, determinación de colesterol por arriba de 600 mg/dl y presencia de hipercolesterolemia en ambos progenitores.

Consideramos que se trata de un caso muy interesante por la oportunidad de revisar el abordaje diagnóstico y terapéutico y por tratarse del primer caso reportado en el Hospital Infantil de México con estas características.

LAURA.

Ficha de Identificación:

Femenino. 6 años 10 m. Originaria y residente de Quechala, Puebla. Medio Rural. Nivel Socioeconómico bajo.

Antecedentes:

Heredo familiares: Infarto agudo de miocardio (Bisabuelo paterno, bisabuela materna, tía materna), Hipercolesterolemia (Bisabuelo paterno, abuelo materno, madre, padre, hermano), consanguinidad negada.

Personales no patológicos: Neurodesarrollo adecuado. Inmunizaciones completas. Dieta: Hipocalórica e hipoproteica.

Personales patológicos: Hospitalizaciones en 2 ocasiones, la primera por sospecha de enterocolitis necrotizante en el primer mes de vida y la segunda a los 6 años para resección de xantomas. Transfusionales positivos. Qx (Resección de xantomas)

Padecimiento actual:

Inicia a los 4 años de edad con la presencia de *xantomas* localizados en rodillas, codos, nudillos, abdomen, glúteos y tendones, los cuales han incrementado en número y tamaño con el paso del tiempo. Presentan neoformación a pesar de resección quirúrgica de los mismos.

No refiere ninguna otra sintomatología agregada.

Exploración física:

Peso 18.5 Kg (-3), Talla 106 cm (-3); FC 80 x min, FR 20 x min, T/A 90/70. Xantomas localizados en codos, rodillas, glúteos, palmas, tendón de Aquiles, nudillos. Arco comeal. Cicatrices quirúrgicas en nudillos.

Estudios de laboratorio:

Biometría hemática. Química sanguínea. Electrolitos séricos. Examen general de orina. Pruebas de función hepática. Pruebas de función renal. Perfil tiroideo. Se reportan dentro de parámetros normales.

Perfil de lípidos paciente. Lípidos 1,300. Colesterol 895. Triglicéridos 97. Quilomicrones 0. HDL 90. LDL 785. VLDL 19.

Perfil de lípidos padre. Colesterol 193 Triglicéridos 156.

Perfil de lípidos madre. Colesterol 348 Triglicéridos 318.

Perfil de lípidos hermano. Colesterol 284 Triglicéridos 73.

Perfil de lípidos hermana. Colesterol 121 Triglicéridos 72.

Perfil de lípidos Abuelo materno. Colesterol 256 Triglicéridos 169.

Estudios de gabinete:

Tele de tórax. Electrocardiograma. Ecocardiograma. Gamagrama perfusorio. Ultrasonido hepático. Se reportan dentro de parámetros normales. Se realiza biopsia de piel reportándose presencia de xantomas tuberosos con vacuolas lipídicas en su interior.

Diagnósticos:

Hipercolesterolemia familiar variedad homocigota.

Tratamiento:

Dieta con porcentaje calórico en grasa del 20% con 100 mg/día de colesterol. Lovastatina 20 mg VO c/24 h. Colestiramina 8 g 2 veces al día.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Se indica colocación de cateter central a permanencia para realización de plasmaféresis, se propone como candidata para transplante hepático, sin embargo por cuestiones religiosas abandona tratamiento.

RESULTADOS.

TABLAS DE COMPARACIÓN ENTRE ABELARDO Y LAURA.

CARACTERÍSTICAS	ABELARDO	LAURA
<i>SEXO</i>	MASCULINO	FEMENINO
<i>MEDIO</i>	RURAL	RURAL
<i>NIVEL SOCIOECONÓMICO</i>	BAJO	BAJO
<i>CONSANGUINIDAD</i>	NEGADA	NEGADA
<i>EDAD DE DIAGNÓSTICO</i>	9 AÑOS 7 MESES	6 AÑOS 10 MESES
<i>INICIO DE SINTOMATOLOGÍA.</i>	6 AÑOS 7 MESES	4 AÑOS

ANTECEDENTES		
<i>HEREDOFAMILIARES</i>	HIPERCOLESTEROLEMIA	INFARTO E HIPERCOLESTEROLEMIA
<i>PERSONALES NO PATOLÓGICOS</i>	SIN RELEVANCIA	SIN RELEVANCIA
<i>PERSONALES PATOLÓGICOS</i>	3 HOSPITALIZACIONES POR DISNEA EN ESTUDIO.	RESECCIÓN DE XANTOMAS.

EXPLORACIÓN FÍSICA		
<i>CONSTITUCIÓN</i>	DELGADA	DELGADA
<i>XANTOMAS</i>	DISEMINADOS	DISEMINADOS
<i>ARCO CORNEAL</i>	PRESENTE	PRESENTE
<i>AFECCIÓN CARDIACA</i>	PRESENTE	AUSENTE

LABORATORIOS		
<i>BH, QS, PFR, PFH, PT</i>	NORMALES	NORMALES
<i>LÍPIDOS TOTALES</i>	1614	1300
<i>COLESTEROL (<200)</i>	600	895
<i>TRIGLICÉRIDOS</i>	141	97
<i>LDL</i>	441	785
<i>HDL</i>	90	30
<i>VLDL</i>	28	19
<i>QUILOMICRONES</i>	0	0

BH: Biometría hemática **QS:** Química sanguínea. **PFR:** Pruebas de función renal. **PRH:** Pruebas de función hepática. **PT:** Perfil tiroideo.

GABINETE		
<i>Tele de tórax</i>	Cardiomegalia,	Normal
<i>Ecocardiograma</i>	Aterosclerosis, insuficiencia mitral, tricuspídea y aórtica	Normal
<i>Electrocardiograma</i>	Crecimiento de ventrículo izquierdo e isquemia en corazón izquierdo.	Normal
<i>Gamagrama cardíaco perfusorio</i>	Afección de ventrículo izquierdo	Normal
<i>Ultrasonido hepático</i>	Normal	Normal
<i>Biopsia de piel</i>	Xantomas tuberosos	Xantomas tuberosos

TRATAMIENTO		
<i>Dieta específica</i>	Si	Si
<i>Levostatina</i>	Si	Si
<i>Colestiramina</i>	Si	Si
<i>Plasmaféresis</i>	No	No (Abandono tratamiento)
<i>Transplante hepático</i>	No (Rechazado)	Pendiente (Abandono tratamiento)

COMPLICACIONES		
<i>Infarto y muerte</i>	Si	No.

CONCLUSIONES.

Se hace la revisión de ambos casos clínicos y se compara con lo reportado en la literatura mundial.

En toda la historia del Hospital Infantil de México, son los dos únicos casos identificados hasta este momento.

Forman parte de los 7 casos conocidos a nivel nacional como se estableció en el Congreso Nacional de Endocrinología Pediátrica del año pasado en donde fueron presentados.

La literatura mundial reporta menos de 500 casos identificados, por este motivo consideramos de suma importancia y trascendencia hacer presente nuestros conocimientos.

Como podemos observar la presentación clínica es muy variable a pesar de compartir características comunes lo cual nos señala la posibilidad de que se trate de mutaciones diferentes a nivel del receptor con una penetrancia variable.

Lamentablemente Abelardo falleció antes de realizar plasmaféresis y Laura abandono el tratamiento por motivos religiosos.

GABINETE		
<i>Tele de tórax</i>	Cardiomegalia,	Normal
<i>Ecocardiograma</i>	Aterosclerosis, insuficiencia mitral, tricuspídea y aórtica	Normal
<i>Electrocardiograma</i>	Crecimiento de ventrículo izquierdo e isquemia en corazón izquierdo.	Normal
<i>Gamagrama cardíaco perfusorio</i>	Afección de ventrículo izquierdo	Normal
<i>Ultrasonido hepático</i>	Normal	Normal
<i>Biopsia de piel</i>	Xantomas tuberosos	Xantomas tuberosos

TRATAMIENTO		
<i>Dieta específica</i>	Si	Si
<i>Levostatina</i>	Si	Si
<i>Colestiramina</i>	Si	Si
<i>Plasmaféresis</i>	No	No (Abandono tratamiento)
<i>Transplante hepático</i>	No (Rechazado)	Pendiente (Abandono tratamiento)

COMPLICACIONES		
<i>Infarto y muerte</i>	Si	No.

CONCLUSIONES.

Se hace la revisión de ambos casos clínicos y se compara con lo reportado en la literatura mundial.

En toda la historia del Hospital Infantil de México, son los dos únicos casos identificados hasta este momento.

Forman parte de los 7 casos conocidos a nivel nacional como se estableció en el Congreso Nacional de Endocrinología Pediátrica del año pasado en donde fueron presentados.

La literatura mundial reporta menos de 500 casos identificados, por este motivo consideramos de suma importancia y trascendencia hacer presente nuestros conocimientos.

Como podemos observar la presentación clínica es muy variable a pesar de compartir características comunes lo cual nos señala la posibilidad de que se trate de mutaciones diferentes a nivel del receptor con una penetrancia variable.

Lamentablemente Abelardo falleció antes de realizar plasmaféresis y Laura abandono el tratamiento por motivos religiosos.

BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ American Heart Association 1999 heart and stroke statistical update. Dallas, Tx. American Heart Association, 1995.
- ² Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors—the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur J Med Res.* 1997; 2: 237-242
- ³ Vigna GB, Fellin R. Dyslipidemia in peripheral vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 1996; 7: 254-259.
- ⁴ Van Horn, L, Kavey RE. Diet and cardiovascular disease prevention: what works; *Ann Behav Med* 1997; 77A:1-10.
- ⁵ Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis: current concepts. *JAMA.* 1990; 264: 3047-3052.
- ⁶ Castelli WP, Garrison Rj, Wilson Pw, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary artery disease and lipoprotein cholesterol levels: the Frammingham Study. *JAMA.* 1986;256: 2835-2838.
- ⁷ Humphries SE, Maily F, Gudnason V, Talmud P The molecular genetics of pediatric lipid disorders: recent progress and future research directions. *Pediatr Res.* 1993 Oct;34(4):403-15.

- ⁸ Rudney H, Pannini SR. Cholesterol biosynthesis. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4: 230-237.
- ⁹ Godstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Naute* 1990; 343:425-430.
- ¹⁰ Russell DW, Sechell KDR, Vile acid biosynthesis. *Bicochemistry* 1992; 31:4737-4749.
- ¹¹ Mahley Re. Biochemistry and physiology of lipid and lipoprotein metabolis. In; Becker KI, ed. *Principles and Practice of Fencocrinology an Metabolism.* 2nd. Ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1995: 1369-1659.
- ¹² Austin MA, Hokansomn Je. Epidemiology of triglycerides, small dense low density lipoprotein, and lipoprotien (a) as risk facotrs for coronayr Herat disease. *Med Clin North Am* 1994; 78:99-115.
- ¹³ Havel Rj, Kane JP, Introduction: Structure and metabolism of plasma lipoproteins, In ; Scriver Cr, Beauder AI, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 7th e, Vol 2 New York: McGraw-Hill, 1995: 1841-1851.
- ¹⁴ Mahley Re, Innerarity TL, Plasma lipoproteins, apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984; 25:1277-1294.
- ¹⁵ Ginsberg HN, Goldberg II, Disorders of lipoprotein metabolis, In; Fauci As, Braunwald, E, *Harrisons Principles of Internal Medicien,* 14th ed. New York:McGraw-Hill, 1998;2138-2149.
- ¹⁶ Lipoprotein physiology and its relationship to atherogenesis. *Endocrinol Metab Con North Am* 1990;19:211-228.
- ¹⁷ Ginsberg HN: lipoprotein physiology and its relationship to atherogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19:211-228.
- ¹⁸ Neufeld EJ Inherited dyslipidemias in childhood. *Curr Opin Pediatr.* 1993 Dec;5(6):707-11.
- ¹⁹ Humphries SE, Maily F, Gudnason V, Talmud P The molecular genetics of pediatric lipid disorders: recent progress and future research directions. *Pediatr Res.* 1993 Oct;34(4):403-15.
- ²⁰ FredriksonDS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins—an integrated approach to mechanism and disorders. *N Engl. J Med* 1967 Jan 5; 276(1)34-42.
- ²¹ Santamarina Fojo S,Brewer HB Jr. The familjal hyperchylomicronemia syndrome: new insights into underlying genetic defects. *JAMA.* 1991;265:904-908.
- ²² Cleeman JI. Detection and evaluation of dyslipoproteinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;64:555-559.
- ²³ Wierzbicki AS. Diagnosis and management of hyperlipidaemia. *Int J Clin Pract.* 1997;51:378-383.
- ²⁴ American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: indications for colesterol testing in children. *Pediatrics* 83:141,1989.
- ²⁵ Wray R, Neil H, Rees J. Screening for hyperlipidaemia in childhood: recommendations of the Bristish Hyperlipidaemia Assoication. *J R Coll Physicians Lond.* 1996;30:115-118.
- ²⁶ American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics.* 1998;101:141-147.
- ²⁷ The Expert Panel. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *J Am Med Assoc* 1993;269:3015-3023.

- ²⁸ Betteridge Dj. Lipid management: past, present and future. *Br J Clin Pract Suppl*. 1996;77A:1-10.
- ²⁹ Gotto Am Jr. Prognostic and therapeutic significance of low levels of high-density lipoprotein cholesterol: current perspectives. *Arch Intern Med*. 1999;159:1038-1040.
- ³⁰ Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*. 1998;97:1029-1036.
- ³¹ Barrett-Connor E, Stuenkel C. Hormones and heart disease in women: heart and Estrogen&Progestin Replacement Study in perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1848-1853.
- ³² Superko HR. Did grandma give you Herat disease; The new battle against coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998;82(9A):34Q-46Q.
- ³³ Grundy SM, Balady GJ, Etal. (American Heart Association). Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a stamente for healthcare professionals from the AHA task Force on Risk Reduction. *Circulation*. 1998;99:1876-1887.
- ³⁴ Wilson et. al. Prediction of coronary disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1827-1847.
- ³⁵ Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (American Diabetes Association position statement) *Diabetes Care*. 1998;21:160-178.
- ³⁶ Harper Cr, Jacobson TA. New perspectives on the management of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch Intern Med*. 1999;159:1049-1057.
- ³⁷ Shape Up America An the American Obesity Association. Guidance for Treatment of Adult Obesity. Bethesda, MD: Shape Up America. November 1996.
- ³⁸ AustinMA, Hokanson JE. Epidemiology of triglycerides, small dense low -density lipoprotein, and lipoprotein(a) as risk factors for coronary heart disease. *Med Clin North Am*. 1994;78:99-115.
- ³⁹ Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation*. 1999;10:1958-1963.
- ⁴⁰ Summary of the second report of tha National Colesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, evaluation, and Treatment of High Blood Colesterol in Adults. *JAMA*. 1993;269:3015-3023.
- ⁴¹ Gotto Amjr, Pownall HJ. *Manual of Lipid Disorders*, 2nd ed. Baltimor, Md: Williams & Williams, 1999.
- ⁴² Simmons LA. Triglyceride levels and tha risk of coronary artery disease: aview froma Australia. *Am J Cardiol*. 1992;70:14H-18H.
- ⁴³ Grundy SM Hypertriglyceridemia, insulin resistanse, and the metabolic sindrome. *Am J Cardiol*. 1999;83:25F-29F.
- ⁴⁴ Havel RJ, Rappaport E. Management of primary hyperlipidemia. *N. Engl J Med*. 1995;332:1491-1498.
- ⁴⁵ Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am*. 1994;78:117-141.
- ⁴⁶ Cleeman JI. Detection and evaluation of dyslipoproteinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27:597-611.
- ⁴⁷ Neufeld EJ. Inherited dyslipidemias in childhood. *Curr Opin Pediatr*. 1993 Dec;5(6):707-11.
- ⁴⁸ Humphries SE, Maily F, Gudnason V, Talmud P. The molecular genetics of pediatric lipid disorders: recent progress and future research directions. *Pediatr Res*. 1993 Oct;34(4):403-15.
- ⁴⁹ Ginsberg HN. Lipoprotein physiology and its relationship to atherogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;89:211-228.
- ⁵⁰ Rader DJ. Pathophysiology and management of low high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1999 May 13;83(9B):22F-24F.
- ⁵¹ Wilson JM; Grossman M. Therapeutic strategies for familial hypercholesterolemia based on somatic gene transfer. *Am J Cardiol* 1993 Sep 30;72(10):59D-63D.
- ⁵² Webb JC; Sun XM; McCarthy SN; Neuwirth C. Characterization of mutations in the low density lipoprotein(LDL)-receptor gene in patients with homozygous familial hypercholesterolemia, and frequency of these mutations in FH patients in the United Kingdom. *J Lipid Res* 1996 Feb;37(2):368-81.
- ⁵³ Miyake Y; Tajima S; Funahashi T; A point mutation of low-density-lipoprotein receptor causing rapid degradation of the receptor. *Lancet* 1993 May 22;341(8856):1303-69.
- ⁵⁴ Godstein JL, Brown MS: familial hipercolesterolemia. A genetic regulatory defect in colesterol metabolis. *Am J Med* 1975 Feb;58(2):147-50.

- ⁵⁵ Jacobson MS, Tomopoulos S, Williams CL, Arden MR, Deckelbaum RJ, Starc TJ. Normal growth in high risk hyperlipidemic children and adolescents with dietary intervention. *Prev Med.* 1998;27:775-780.
- ⁵⁶ Deckelbaum RJ. Preventive nutrition in childhood: a rationale, *Public Health Rev.* 1997;24:105-111.
- ⁵⁷ Garg A. Treatment of diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 1998;81(4A):47B-51B.
- ⁵⁸ Mietus-Snyder M, Bvaker AL, Neufeld EJ, et al. Effects of nutritional counseling on lipoprotein levels in a pediatric lipid clinic. *Am J Dis Child.* 1993;147:378-381.
- ⁵⁹ Illingworth DR. Drug therapy for hyperlipidaemia in childhood. In : Neil A, Rees A, Taylor C, eds. *Hyperlipidaemia in Childhood.* London: Royal College of Physicians of London, 1996:51-62
- ⁶⁰ McKenney JM. The cost of treating dyslipidaemia using National Cholesterol Education Program (NCEP) guidelines. *Harmacoeconomics.* 1998;14(Supple 3):19-28.
- ⁶¹ Landray MJ, Harland A, Hubscher D, Kendall MJ, Cramb R. Effect of atorvastatin on low density lipoprotein subfraction profile. *Ann Clin Biochem.* 1999;36:240-241.
- ⁶² Lambert M, Lupien Pj et al. (Canadian Lovastatin in children Study Group). Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. *Pediatrics.* 1996;97:619-628.
- ⁶³ Influence of Pravastatin and plasmalipids on clinical events in the West Of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 1998;97:1440-1445.
- ⁶⁴ Anderson JW et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men. *Arch Intern Med.* 1988;148:292-296.
- ⁶⁵ Nov RH, Alagona P, Davidson M, et al. Equivalent efficacy of a time release form of Niacin given once a night versus plain niacin in management of hyperlipidemia. *Metabolism.* 1998;47:1097-1104.
- ⁶⁶ Superko Hr, Krauss RM. Reduction of small, dense LDL, by gemfibrozil in LDL subclass pattern B. *Circulation.* 1995; 92:1-250.
- ⁶⁷ Farra Jr, Kwierovich Po Jr, Nelly CA. Dose effect relation of cholestyramine in children and young adults with familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 1977. 1:59-63
- ⁶⁸ Guyton Jr, Capuzzi DM. Treatment of hyperlipidemia with combined niacin-statin regimens. *AM J Cardiol.* 1998;82(12A):82U-84U.
- ⁶⁹ Smit JW, Jansen GH et al. Treatment of combined hyperlipidemia with fluvastatin and gemfibrozil, alone or in combination, does not induce muscle damage. *Am J. Cardiol* 1995;76:126A-128A.
- ⁷⁰ Barbir M; Khaghani A; Kehely A Normal levels of lipoproteins including lipoprotein(a) after liver-heart transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Q J Med* 1992 Nov-Dec;85(307-308):807-12.
- ⁷¹ Koizumi J; Koizumi I; Uno Y; Inazu A; Reduction of lipoprotein(a) by LDL-apheresis using a dextran sulfate cellulose column in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1993 Apr;100(1):65-74.
- ⁷² Ros Rahola E The apheresis of low-density lipoproteins in homozygous familial hypercholesterolemia] *Med Clin (Barc)* 1993 Jan 23;100(3):117-8.
- ⁷³ Thiery J; Seidel D LDL-apheresis: clinical experience and indications in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Transfus Sci* 1993 Jul;14(3):249-59.
- ⁷⁴ Marais AD; Wood L; Firth JC; Hall JM; Plasma exchange for homozygous familial hypercholesterolaemia: the Cape Town experience. *Transfus Sci* 1993 Jul;14(3):239-47.
- ⁷⁵ Gordon BR; Saal SD Low-density lipoprotein apheresis using the Liposorber dextran sulfate cellulose system for patients with hypercholesterolemia refractory to medical therapy. *J Clin Apheresis* 1996;11(3):128-31.