

Hipercolesterolemia familiar homocigota por la mutación c2271delT del gen del receptor LDL, detectada únicamente en mexicanos

Lizbeth Martínez¹, María Luisa Ordóñez Sánchez², Rosario Letona³, Verónica Olvera Sumano¹, Mariano Miguel Guerra¹, María Teresa Tusié-Luna² y Carlos Alberto Aguilar-Salinas^{3*}

¹Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca; ²Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México; ³Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

Resumen

Informamos el caso de una mujer de 18 años con hipercolesterolemia familiar (HF) homocigota, resultado de una mutación (c2271delT) del gen del receptor LDL (Low Density Lipoprotein Receptor [LDLR]), la cual ha sido informada solo en mexicanos. La paciente es originaria de una zona rural de Oaxaca. Tiene xantomas tendinosos y tuberosos con localizaciones atípicas, aterosclerosis coronaria y múltiples anomalías en las válvulas cardíacas. Su respuesta al tratamiento con ezetimiba/dosis altas de una estatina fue mala. El caso es un ejemplo de la ocurrencia de formas homocigotas de la HF en poblaciones genéticamente aisladas de México.

PALABRAS CLAVE: Hipercolesterolemia familiar. México. Receptor LDL. Hipercolesterolemia familiar homocigota. Poblaciones genéticamente aisladas.

Abstract

We present the case of an 18-years old women with homozygous familial hypercholesterolemia in which a LDL receptor mutation (c2271delT) was found. This mutation has been informed only in Mexicans. The patient was born in Oaxaca, Mexico. She has atypical location of tendinous and tuberous xanthomata, coronary atherosclerosis and multiple valve involvement. The response to ezetimibe/high dose statin therapy was poor. This case is an example of the occurrence of homozygous forms of familial hypercholesterolemia in genetically isolated populations of Mexico.

KEY WORDS: Familial hypercholesterolemia. Mexico. LDL receptor. Homozygous familial hypercholesterolemia. Genetically isolated populations.

Introducción

La variante autosómica dominante de la HF es una enfermedad monogénica debida a mutaciones del gen del receptor LDL (52-76% de los casos), de la

apolipoproteína B (2-10% de los casos) o de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (2%). La presentación más común es la forma heterocigota, caracterizada por concentraciones de colesterol entre 300-500 mg/dl, xantomas tendinosos y cardiopatía isquémica. El estado homocigoto se expresa por concentraciones de colesterol mayores de 500 mg/dl, xantomas tuberosos y/o tendinosos, anomalías de las válvulas aorta o mitral y eventos cardiovasculares antes de los treinta años¹. La mayoría de los casos son heterocigotos, compuestos de mutaciones en los genes del receptor LDL o PCSK9.

Correspondencia:

*Carlos Alberto Aguilar-Salinas

Departamento de Endocrinología y Metabolismo

Instituto Nacional de Ciencias Médicas

y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga, 15

Col. Sección XVI, C.P. 14000, México, D.F.

E-mail: caguilar@salinas@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 16-09-2011

Fecha de aceptación: 23-09-2011

La prevalencia de la HF es variable entre las poblaciones. Algunos grupos étnicos tienen prevalencias altas debido a fenómenos migratorios que resultan en poblaciones genéticamente aisladas. Ejemplos son los francocanadienses residentes en Quebec, los libaneses, los judíos ashkenazí y algunas comunidades de Sudáfrica. En ellos, la mayor prevalencia es debida a un efecto «fundador», es decir, los primeros habitantes que colonizaron estas regiones tenían la enfermedad y la transmitieron a las siguientes generaciones². El aislamiento relativo de las poblaciones resulta en un número mayor de casos con formas homocigotas de la enfermedad. En estos grupos, el número de mutaciones responsables es pequeño y las variantes frecuentemente son distintas a las observadas en otras regiones³.

La identificación de las mutaciones del receptor LDL es un campo de investigación vigente y en expansión. El portal de la *British Heart Foundation*⁴ mantiene un registro actualizado de las mutaciones (n = 1,741 en agosto de 2011). El tipo de mutación varía entre las poblaciones. Su caracterización permite el diseño de métodos para hacer el diagnóstico molecular de la HF. La identificación de mutaciones nuevas puede contribuir a la descripción de la relación estructura/función del receptor LDL y puede ser útil para el estudio de la genética de poblaciones⁵.

En nuestro país no existen datos con representación poblacional que permitan describir la prevalencia de la HF. Un estudio colaborativo de cinco centros de referencia mexicanos reunió 46 probandos y 68 casos detectados entre los familiares de los casos. Se identificaron 17 mutaciones en el receptor LDL, una en la apolipoproteína B y dos casos relacionados con variaciones en PCSK9⁶. Se encontraron cuatro mutaciones nuevas del receptor LDL; solo una de ellas fue identificada en más de un probando. No se encontró el predominio de alguna mutación. Recientemente, Vaca, et al. aumentaron la información disponible en mexicanos al informar de las mutaciones encontradas en 62 probandos y sus familias⁷. En 39 individuos se identificó una mutación en los genes causales de la variante autosómica dominante de la HF. Las mutaciones se localizaron en su mayoría en el gen del receptor LDL (24 en *RLDL*, 1 en *APOB* y 1 en *PCSK9*). Solo cinco mutaciones fueron encontradas en tres o más probandos. Una de las mutaciones nuevas informadas por Robles, et al. fue hallada en los casos estudiados por Vaca (c2271delT). En suma, ambos estudios demuestran que la mayoría de las variantes del *RLDL* causales de la HF en mexicanos son compartidas con otras

poblaciones. Sin embargo, ambos informes describieron mutaciones nuevas (n = 9 entre los dos estudios), lo que sugiere que la genética de la HF tiene peculiaridades que justifican estudios adicionales.

En este informe describimos el caso de una paciente con HF homocigota proveniente de una región de Oaxaca con aislamiento geográfico. El probando es homocigota de una mutación (c2271delT) del gen del receptor LDL que hasta ahora ha sido informada solo en mexicanos.

Descripción del caso

Mujer de 18 años de edad originaria y residente de San Miguel Reyes, Putla Villa de Guerrero, Oaxaca. La comunidad donde reside tiene 771 habitantes de origen mixteco. Limita al norte con Santiago Juxtlahuaca, San Martín Itunyoso y Tlaxiaco; al sur con San Andrés Cabecera Nueva; al oriente con Santa Lucía Monte Verde y San Andrés Cabecera Nueva; al poniente con Constancia del Rosario, el estado de Guerrero, Santa María Zacatepec y Mesones Hidalgo. Su distancia aproximada a la capital del estado es de 374 kilómetros. El municipio cuenta con camino revestido y camino de terracería brecha⁸. Su medio socioeconómico es bajo.

Los padres de la paciente se describen a sí mismos como sanos. No existe consanguinidad, pero ambas familias han residido por varias generaciones en la comunidad. La familia se completa con cuatro hermanos de 27, 24, 22 y 19 años. El hermano mayor tiene hipercolesterolemia (Fig. 1). La paciente a los 11 años de edad notó la presencia de xantomas. Tres años después inició con disnea de medianos a grandes esfuerzos. Se detectó un soplo en foco aórtico. En julio de 2010 inicia su atención en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca (HRAEO). Al examen físico se encontró un índice de masa corporal de 18 kg/m², un soplo holosistólico en foco aórtico, con irradiación a vasos del cuello; xantomas tuberosos en ambos codos, rodillas y glúteos, así como xantomas tendinosos en codos y tendón de Aquiles. En la tabla 1 se muestran las concentraciones de los lípidos sanguíneos del probando. El perfil de lípidos inicial mostró: colesterol total, 519 mg/dl; triglicéridos, 79 mg/dl; colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), 23 mg/dl; y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), 463 mg/dl. Se descartaron causas secundarias de hipercolesterolemia. Ambos padres tenían hipercolesterolemia. Los dos hermanos estudiados tenían concentraciones normales de LDL. En la paciente

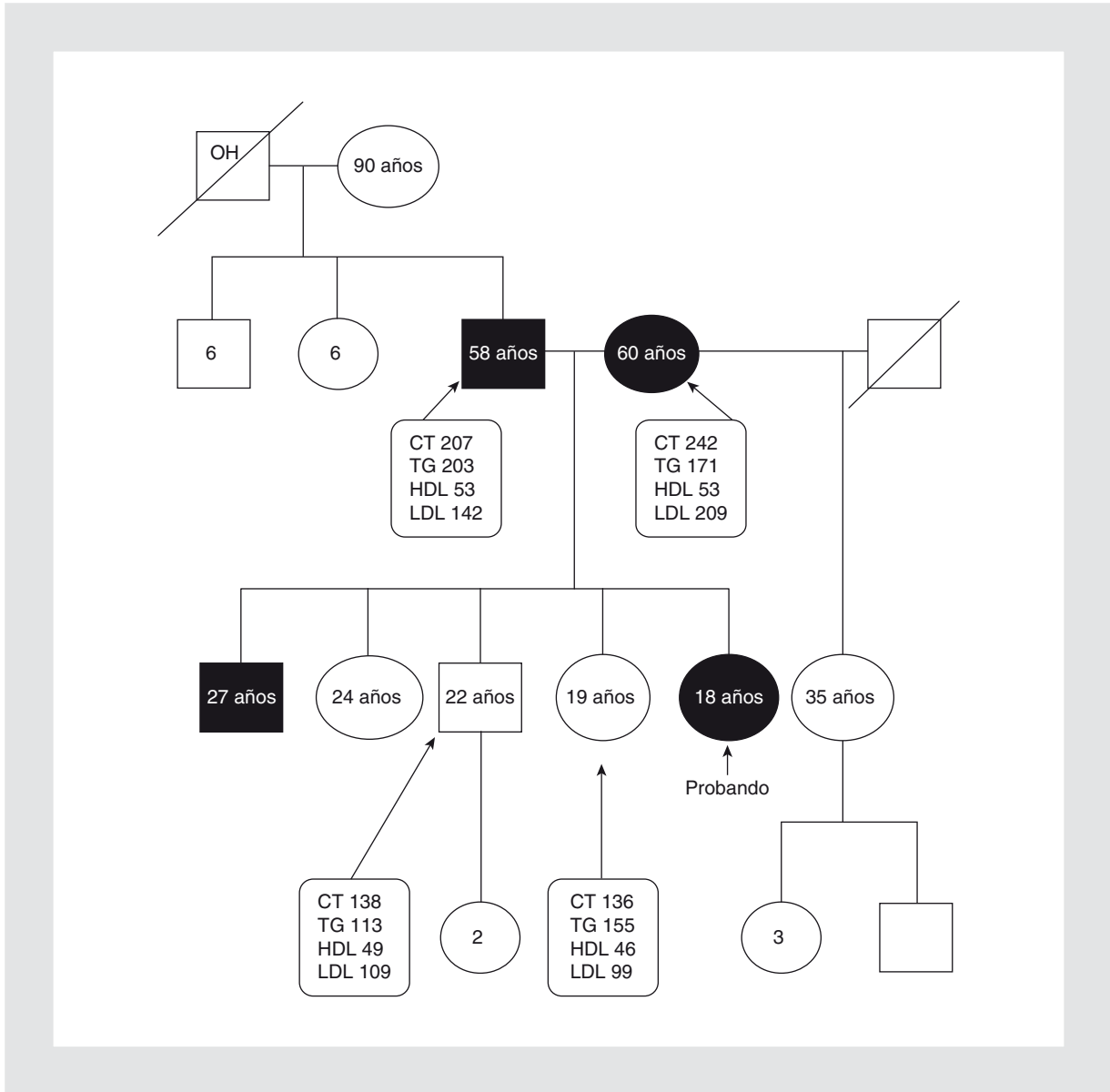


Figura 1. Estructura familiar del caso.

Tabla 1. Concentración de los lípidos sanguíneos del probando

Perfil de lípidos	26/07/2007 Sin tratamiento	28/07/2010 Sin tratamiento	10/09/2010 Rosuvastatina + ezetimiba 20/10 mg por día, desde el 11/08/2010	08/10/2010 Rosuvastatina + ezetimiba 40/10 mg por día, desde el 11/09/2010	25/10/2010 Sin tratamiento	14/02/2011 Atorvastatina + ezetimiba 80/10 mg por día desde el 20/11/2010	13/04/2011 Atorvastatina + ezetimiba 80/10 mg por día
Colesterol (mg/dl)	497	519	453	507	516	411	502
Triglicéridos (mg/dl)	249	79	95	164	212	83	125
HDL (mg/dl)	8	23	21	25	25	19	25
LDL (mg/dl)	-	463	410	525	448	374	443

se documentó estenosis supra valvular aórtica, insuficiencia mitral grado III/IV e insuficiencia valvular aórtica grado II/IV, estenosis crítica de *ostium* de coronaria derecha y tronco coronario izquierdo, así como coartación aórtica. El tratamiento inicial fue con rosuvastatina (40 mg/día) más ezetimiba (10 mg/día). Sin embargo, ocurrió un incremento significativo de la concentración de las transaminasas, por lo que se suspendió el hipolipemiente. La rosuvastatina fue sustituida por atorvastatina 80 mg/día. La respuesta al tratamiento fue poco satisfactoria (colesterol, 411 mg/dl; triglicéridos, 83 mg/dl; HDL, 19 mg/dl; y LDL, 374 mg/dl, después de dos meses).

En noviembre de 2010, la paciente es valorada en la clínica de lípidos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Su perfil de lípidos no fue distinto a lo antes mencionado (Tabla 1). Las concentraciones de las apolipoproteínas A1 y B fueron de 74.6 y 319 mg/dl.

Identificación de la mutación

Se obtuvieron muestras sanguíneas para la extracción de ADN en células mononucleares del probando y sus padres. Todos los exones del gen del receptor LDL fueron amplificados usando los oligonucleótidos y las condiciones previamente descritas⁵. En la muestra del probando, se identificó la existencia de una delección de una timina en la posición 2271. La paciente es homocigota para la mutación c2271delT. La mutación resulta en un codón de paro que origina una forma truncada del receptor (Fs736ter743 usando la clasificación propuesta por Yamamoto⁹, Leu759SerfsX6 usando la clasificación de *Human Genome Variation Society*¹⁰ y Pro757fsX8 usando la clasificación usada en el portal de la *British Heart Foundation*¹⁰). Además, se identificaron dos polimorfismos en los exones 13 (base 1887 TTC → TTT) y 15 (base 2232 CGA → CGG) que no alteran la secuencia de aminoácidos. La mutación se encontró en forma heterocigota en ambos padres (Fig. 1).

Discusión

La hipercolesterolemia familiar homocigota es una variedad clínica de la HF que tiene una prevalencia muy baja. Los casos ocurren con mayor frecuencia en comunidades endogámicas. En este informe se describe el caso de una paciente proveniente de una región con aislamiento geográfico localizada en el estado de Oaxaca. El diagnóstico se sostiene por la

presencia de xantomas tendinosos y tuberosos, afeción valvular múltiple (debido al depósito de lípidos y el consecuente proceso inflamatorio), cardiopatía isquémica prematura y una respuesta pobre al tratamiento farmacológico. La paciente es homocigota para la mutación c227delT del *RLDL*. Se demostró la mutación en forma heterocigota en ambos padres. El probando es el tercer caso informado con esta variante, la cual solo ha sido identificada en mexicanos.

Resaltamos algunas peculiaridades del caso. La severidad de la hipercolesterolemia es moderada, ya que su concentración de colesterol se encuentra en el límite inferior del rango observado en la forma homocigota de la HF (500-1,000 mg/dl). Pese a ello, el daño tisular, el cual es directamente proporcional a la severidad de la dislipidemia, es grave¹¹. La severidad de la dislipidemia está determinada por la funcionalidad residual del receptor y su interacción con otros factores genéticos y ambientales¹². Como se describirá más adelante, la mutación identificada es causa de ausencia de receptores funcionales en la superficie celular. Por ende, otros factores genéticos o ambientales debieron tener un efecto modulador sobre la acumulación de las LDL. Una explicación posible es el estilo de vida de la paciente, propio de una comunidad rural donde se ingieren cantidades bajas de calorías y grasas, acompañado de actividad física regular. Una segunda característica peculiar es la presencia de xantomas tuberosos glúteos. Solo dos casos con tal localización han sido informados^{13,14}. Por último, la coexistencia de la coartación de aorta y la HF es excepcional y agrava el daño valvular causado por la dislipidemia¹⁵.

El receptor LDL es una glucoproteína de 839 aminoácidos cuyo gen consta de 18 exones y 17 intrones¹⁶. Hasta este momento se han descrito 1,741 mutaciones de diversos tipos, incluyendo sustituciones a nivel del promotor, región codificadora y uniones intron-exón (73%); micro- y macrodelecciones (19%), inserciones (4%), duplicaciones (3%) e inversiones (< 1%)⁴. La mayor parte de mutaciones del gen del receptor LDL se localizan a nivel del exón 4 (19.5%), seguidas en frecuencia por las del exón 3 (7.2%). Nuestro caso tiene una mutación en el exón 15, el cual codifica una región rica en carbohidratos que constituye la primera porción extracelular del receptor LDL¹⁶. El 2.3% de las mutaciones del receptor LDL causales de HF se localizan en el exón 15. La forma truncada resultante de la mutación c2271delT causa la ausencia de receptores funcionales en la superficie celular, ya que carecen del dominio que reconoce a los ligandos. La mutación c2271delT

fue identificada por Robles, et al. en población mexicana⁵. Fue registrada en la base de datos de la *British Heart Foundation* con el código LDLR_00890. Su existencia fue replicada por Vaca⁶. No existen informes de la mutación en poblaciones distintas a la mexicana.

Las observaciones de este informe, junto con los trabajos de Robles y Vaca, sugieren que existen mutaciones del *RLDL* específicas a nuestra población. Dos de los tres casos informados con la variante c2271delT son originarios de comunidades mixtecas del estado de Oaxaca. Tal característica tiene implicaciones prácticas para la búsqueda de las variantes causales en mexicanos con HF, en especial cuando provienen de poblaciones con aislamiento étnico o geográfico. La búsqueda de mutaciones específicas por *polimerase chain reaction* (PCR) resultará en una tasa alta de casos en que no se identifica la variante causal. Por ende, pese a su complejidad, es necesaria la secuenciación del *RLDL*¹⁷. Se requiere de estudios adicionales para conocer el origen de las mutaciones causantes de la HF en poblaciones amerindias.

En resumen, informamos de un caso de HF homocigota con características inusuales en una paciente residente en una comunidad mixteca con aislamiento geográfico. La mutación encontrada (c227delT) en el *RLDL* solo ha sido informada en mexicanos.

Agradecimientos

Los autores agradecen especialmente a la paciente y sus padres la confianza y colaboración para el estudio, así como a los médicos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca: Mariano Miguel Guerra, Alejandro Pérez Vega y Fabián Hernández (Servicio

de Cardiología), así como a Alejandra María Cervantes Acevedo (Servicio de Dermatología) por su contribución al manejo clínico de la paciente.

Bibliografía

1. Aguilar Salinas CA. Hipercolesterolemia familiar. *Rev Invest Clin.* 2001;53(3):254-65.
2. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence, review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):407-20.
3. Leren TP, Solberg K, Rørdningen OK, Tonstad S, Ose L. Two founder mutations in the LDL receptor gene in Norwegian familial hypercholesterolemia subjects. *Atherosclerosis.* 1994;111(2):175-82.
4. British Heart Foundation. [Internet] Disponible en: www.ucl.ac.uk/ldlr/Current/. Acceso: 1 de agosto de 2011.
5. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature clinical practice.* 2007;4(4):214-25.
6. Robles Osorio L, Huerta Zepeda A, Ordoñez ML, et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia in Mexico. *Arch Med Res.* 2006;37(1):102-8.
7. Vaca G, Vázquez A, Magaña MT, et al. Mutational analysis of the LDL receptor and APOB genes in Mexican individuals with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2011;218(2):391-6.
8. Enciclopedia de los Municipios de México, estado de Oaxaca. [Internet] Disponible en: <http://www.inafed.gob.mx/work/templates/enciclo/oaxaca/municipios/20073a.htm>. Revisado el 1 de agosto de 2011.
9. Yamamoto T, Davis CG, Brown MS, et al. The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell.* 1984;39(1):27-38.
10. Medeiros AM, Alves AC, Francisco V, Bourbon M. On behalf of the investigators of the Portuguese FH Study Update of the Portuguese Familial Hypercholesterolemia Study. *Atherosclerosis.* 2010;212(2):553-8.
11. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2003;168(1):1-14.
12. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, et al Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet.* 2006;43(12):943-9.
13. Li SG. Familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1885.
14. Rajput R, Bhansali A. Tumorous xanthomas in a young male with familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child.* 2006;91(10):827.
15. Aggarwal A, Gupta A, Narang M, Faridi MM. Familial Hypercholesterolemia with coarctation of aorta. *J Postgrad Med.* 2007;53(3):185-6.
16. Al-Allaf A, Coutelle C, Waddington S, David AL, Harbottle R, Themis M. LDLR-gene therapy for familial hypercholesterolaemia: problems, progress, and perspectivesInternational. *Archives of Medicine.* 2010;3:36.
17. Fahed AC, Nemer G. Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes? *Nutrition & Metabolism.* 2011;8:23.