

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR¹

DR. JOSÉ M. TORRE²

En un enfermo de 42 años de edad, con xantoma tuberoso, que hizo un infarto del miocardio de cara diafragmática, se encontraron cifras altas de colesterol sanguíneo. Con el fin de investigar la posibilidad de enfermedad familiar, dada la existencia de hipercolesterolemia, xantomas y un infarto del miocardio se estudió el mayor número posible de familiares.

La investigación de esta enfermedad, de carácter hereditario, y posiblemente no tan rara como se piensa, debe realizarse cuando se observan casos de infarto del miocardio en jóvenes o cuando se atienden enfermos con xantomas e hipercolesterolemia. Razones de tipo profiláctico y la posibilidad de obtener orientaciones respecto a la naturaleza hereditaria del padecimiento, obligan a ello. No conocemos en nuestro país la publicación de algún caso de este padecimiento familiar. (GAC. MÉD. MÉX. 99: 533, 1969).

EL AUMENTO del colesterol sanguíneo y sus consecuencias en diversos territorios del organismo han sido tema de estudio apasionante desde hace largos años; especialmente por la repercusión que en las paredes arteriales, en particular sobre las coronarias, tiene este trastorno metabólico.

Una de las formas de aumento del colesterol sanguíneo es la enfermedad familiar, con características peculiares desde el punto de vista de la herencia, que ha dado motivo a amplias revisio-

nes en la literatura médica extranjera y que debe ser investigada cuidadosamente en todo caso de enfermedad coronaria que curse con hipercolesterolemia, especialmente si se trata de una persona joven.

Hemos atendido a un enfermo con este padecimiento desde hace años y después hemos estudiado al mayor número de miembros de su familia que nos ha sido posible, confirmando con ello el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.

No tenemos conocimiento de que en la literatura médica mexicana se haya publicado algún trabajo sobre este pa-

¹ Trabajo presentado al Segundo Congreso de la Academia Nacional de Medicina.

² Académico correspondiente. Escuela de Medicina, Universidad de San Luis Potosí.

decimiento y por ello consideramos útil hacer esta comunicación a pesar del pequeño número de personas estudiadas.

PRESENTACIÓN DEL CASO Y ESTUDIO DE LA FAMILIA

Un comerciante ambulante de 42 años de edad fue enviado a consulta por un dermatólogo en el año de 1953 debido a que presentaba xantomas en diversas partes del cuerpo y porque se deseaba conocer el estado de su aparato circulatorio en vista de la posibilidad de que existiera aterosclerosis coronaria.

No tenía síntomas en aparato circulatorio. Había presentado dos cuadros sospechosos de poliartritis reumática a la edad de 25 y 26 años respectivamente sin proceso de infección faríngea previo; así como una escoriación genital con adenitis inguinal a los 28 años que cursó con reacciones serológicas positivas para las lues y que fue tratada con dosis al parecer adecuadas de arsénico y bismuto.

Su peso era de 75 Kg. (peso ideal 70 Kg.) la frecuencia cardíaca de 76 por minuto con



FIG. 2. Xantoma en rodilla.

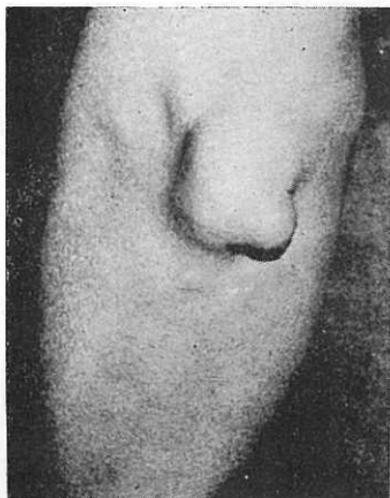


FIG. 1. Xantoma en codo

ritmo normal. La tensión arterial 110/70. Se auscultó un soplo mesosistólico en punta, suave, de poca intensidad y sin irradiaciones. Se identificaron varias masas duras, pequeñas, deslizables, en los codos, rodillas y la cara dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas, no dolorosas, que tenían una larga evolución y que fueron el motivo de la consulta inicial con el especialista en enfermedades de la piel. (Figs. 1 y 2). El corazón se encontró normal por estudio fluoroscópico y el electrocardiograma fue un trazo dentro de límites normales. (Fig. 3).

En enero de 1963 consultó por síntomas cardiovasculares. Había comenzado a presentar, desde un mes antes, dolor precordial leve, ligado al esfuerzo que desaparecía pocos minutos después de permanecer en reposo. Había subido a 84 Kgs. de peso; el colesterol sanguíneo se encontró en esta ocasión en 470 mgs. y el electrocardiograma mostró una imagen de infarto de cara diafragmática del corazón (Fig. 4).

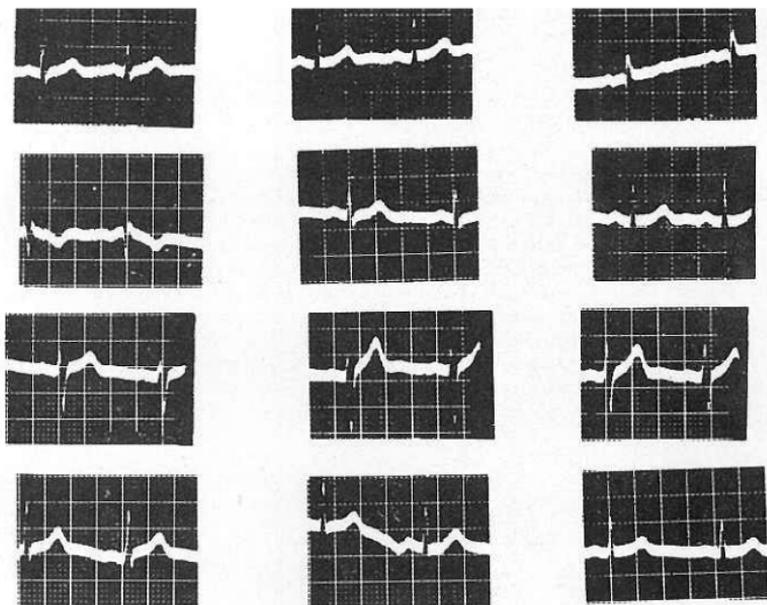
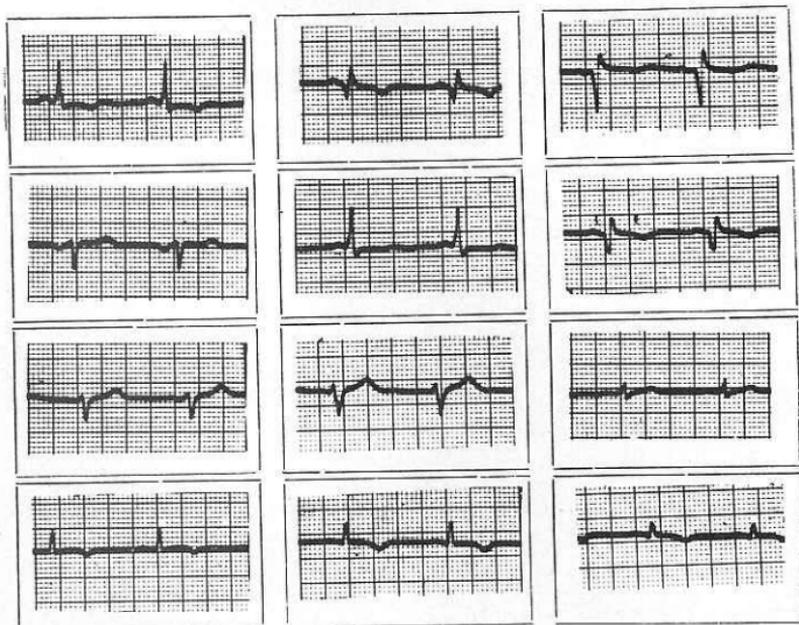


FIG. 3. Hipercolesterolemia familiar. Trazo tomado en 1953.



Desde entonces sus condiciones no han cambiado substancialmente. El colesterol sanguíneo siempre se ha encontrado elevado, con cifra máxima de 510 mg. en octubre de 1964 y mínima de 290 en julio del mismo año; con una media de todas las dosificaciones realizadas hasta la fecha de 425 mg.

En agosto de 1967 se agregó a su sintomatología claudicación intermitente con dolor especialmente en muslos. No ha presentado síntomas de diabetes, ni se ha identificado hiperglicemia. No se han encontrado datos que sugieran nefropatía, enfermedad hepática o padecimiento de tiroides.

Realizamos el estudio de los parientes más

cercanos del enfermo, debido a la sospecha del padecimiento familiar. Se hizo en cada caso estudio clínico, electrocardiograma y dosificación de colesterol total, de lípidos totales y de triglicéridos.

De los antecesores del enfermo, estudiamos al padre. La madre había fallecido, años antes, posiblemente por diabetes mellitus.

De los ocho hermanos, estudiamos a cuatro; una había fallecido joven por problemas obstétricos, otro murió mientras se realizaba el estudio, después de que se le había diagnosticado hipertensión arterial grave y a dos más no fue posible estudiarlos.

El padre y los cuatro hermanos estudiados

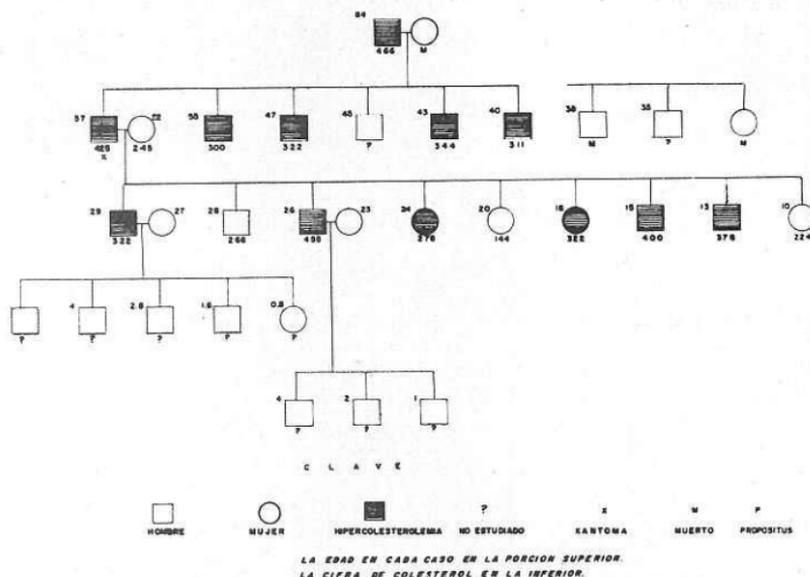


Fig. 5. Arbol genealógico del enfermo, elaborado en el año de 1968.

* Las dosificaciones fueron realizadas en el Laboratorio de Hematología del Hospital para Enfermedades de la Nutrición de la Ciudad de México. La técnica para colesterol fue la de Leppanen y el límite máximo normal se consideró de 275 mg.

tuvieron hipercolesterolemia. De los nueve hijos del enfermo pudimos estudiarlos a todos.* Seis mostraron cifras altas de colesterol (Fig. 5). La esposa mostró colesterol dentro de cifras normales. Ninguna de los siete nietos se estudió.

De las 16 personas revisadas por nosotros, en quince se dosificaron los triglicéridos** y en todos los lípidos totales. En general se puede decir que la hiperlipidemia y el aumento de triglicéridos tuvieron una relación clara con las cifras de colesterol. La cifra máxima normal para los lípidos totales (técnica de Kunkel y Henry) fue fijada en 600 mg. por ciento y para los triglicéridos (técnica de Van Hander-Zilversmith) se conscribió de 93 mg. \pm 3.4 mg. por ciento.

dre tuvo 200 mg. por ciento con 466 mg. de colesterol y 989 de lípidos totales (Fig. 6)

De los nueve hijos, siete tuvieron hiperlipidemia. Y cinco, de ocho a quienes se dosificaron los triglicéridos, los tuvieron elevados. Sólo en un caso se encontraron cifras normales de colesterol y con aumento considerable de triglicéridos.

La dosificación separada de lípidos totales, colesterol y triglicéridos en este grupo familiar, muestra que el ascenso no fue sola-

	COLESTEROL TOTAL	LÍPIDOS TOTALES	TRIGLICÉRIDOS
PADRE	466 mgs. %	989 mgs. %	200 mg / 100 ml.
ENFERMO	425 mgs. % (ϕ)	668 mgs. %	317 mg / 100 ml.
ESPOSA	245 mgs. %	392 mgs. %	39 mg / 100 ml.
HERMANO	300 mgs. %	712 mgs. %	126 mg / 100 ml.
HERMANO	322 mgs. %	873 mgs. %	175 mg / 100 ml.
HERMANO	344 mgs. %	728 mgs. %	70 mg / 100 ml.
HERMANO	311 mgs. %	699 mgs. %	76 mg / 100 ml.
H I J O	322 mgs. %	873 mgs. %	207 mg / 100 ml.
H I J O	266 mgs. %	1072 mgs. %	284 mg / 100 ml.
H I J O	455 mgs. %	1121 mgs. %	180 mg / 100 ml.
H I J A	278 mgs. %	712 mgs. %	63 mg / 100 ml.
H I J A	144 mgs. %	392 mgs. %	25 mg / 100 ml.
H I J A	322 mgs. %	823 mgs. %	227 mg / 100 ml.
H I J O	400 mgs. %	790 mgs. %	113 mg / 100 ml.
H I J O	378 mgs. %	823 mgs. %	78 mg / 100 ml.
H I J A	224 mgs. %	679 mgs. %	mg. ml.

* Promedio de varias dosificaciones

Fig. 6. Dosificaciones de colesterol, lípidos totales y triglicéridos en 16 personas de tres generaciones.

La persona con cifras más altas de lípidos, 1121 mg., tuvo 455 mg. de colesterol y 180 de triglicéridos; es un joven de 26 años.

La dosificación más alta de triglicéridos se encontró en el enfermo motivo del estudio, con 317 mg. por ciento; mientras que el pa-

mente de algunos de los lípidos, como se ha señalado por varios autores⁷⁻⁸ sino que de hecho coincidió el ascenso del colesterol, con el de los triglicéridos (Fig. 6).

COMENTARIO

El enfermo estudiado por nosotros: reviste el aspecto interesante de haber presentado, durante su evolución, toda-

** Estudios igualmente efectuados en el Hospital para Enfermedades de la Nutrición en México.

las etapas de un padecimiento que presenta habitualmente dificultades para su identificación. Principalmente porque obliga a estudiar al grupo familiar del que forma parte y a seguir controlándolo por largo tiempo hasta conocer la marcha del padecimiento en varias generaciones.

En nuestro caso fue posible estudiar a la mayor parte de los miembros de un grupo familiar constituido por tres generaciones. Se estudió al padre del enfermo, a varios hermanos, a los hijos y se cuenta con la posibilidad de seguir esta investigación en los nietos. Se pudo confirmar el diagnóstico respecto a la naturaleza familiar del padecimiento.

El enfermo motivo de esta investigación familiar tiene xantomas, hipercolesterolemia y aumento de triglicéridos, infarto del miocardio, e insuficiencia circulatoria en extremidades inferiores a una edad relativamente joven. Es decir, están presentes todas las manifestaciones del padecimiento que han sido señaladas como las indispensables para el diagnóstico^{1, 2} y después se identificó en la mayoría de sus hijos y en todos los hermanos estudiados, una hipercolesterolemia únicamente.

Así es la forma habitual de expresarse en la descendencia el padecimiento. No en todos los casos están presentes los tres elementos fundamentales en los que se sustenta el diagnóstico.

Se ha señalado por diversos autores la frecuencia con la que aparecen aisladas las alteraciones sobresalientes de la enfermedad familiar.¹⁻³ Habitualmente es sólo la hipercolesterolemia el único trastorno que se identifica en varios miembros de una familia. Mientras que

la presencia de xantomas se observa con menor frecuencia.^{1, 4}

Cuando se estudian grupos familiares constituidos de numerosos miembros² o diferentes familias con este padecimiento¹ se ve que la mortalidad por enfermedad coronaria es notablemente más elevada entre el grupo de personas que heredaron el trastorno metabólico, con cifras altas de colesterol,⁴⁻⁶ que entre aquellos miembros que no muestran hipercolesterolemia. Grupo, este último, que tiene un índice de mortalidad semejante al de la población general. Es posible que un buen número de jóvenes con infarto del miocardio pertenezcan a familias con este padecimiento; sobre todo tomando en cuenta la observación señalada en varias comunicaciones respecto a la presencia de hipercolesterolemia en un buen número de estos enfermos.^{7, 8}

La posibilidad teórica de que varios jóvenes con infarto del miocardio e hipercolesterolemia puedan pertenecer a familias con este padecimiento hereditario, que posiblemente pasa inadvertido al estudiar grupos grandes de cardiópatas, se refuerza cuando se conoce que la frecuencia del padecimiento es notablemente más elevada de lo que se sospecha habitualmente. Adlsberg¹ lo encontró entre el 4 y el 5% del total de nuevos ingresos a un hospital —estudiando 500 familias—; apareció sólo en personas de raza blanca y fue especialmente frecuente entre los judíos. Seguramente que estas observaciones no pueden generalizarse, pero tal vez la enfermedad sí sea más común de lo que habitualmente pensamos.

El carácter familiar del padecimiento ha sido estudiado en forma casi sorprendente en algunos casos. Harlan² por ejemplo, pudo seguir a una familia de 1691 miembros durante más de dos siglos, utilizando expedientes clínicos en diversos hospitales desde el año de 1723 cuando se internó el primer integrante de esta familia con xantomatosis, en un hospital de Estados Unidos.

Se sabe que el padecimiento tiene carácter hereditario pero se han encontrado dificultades para hacer una clasificación segura en vista de que genéticamente tienen comportamiento diferente la hipercolesterolemia, la xantomatosis y la enfermedad coronaria.

La frecuencia con la que aparece la hipercolesterolemia, sugiere fuertemente que se hereda con carácter dominante mientras que los xantomas parecen reclamar un carácter homocigoto.^{1 2} Sin embargo, se ha señalado la posibilidad de que se encuentren xantomas en hipercolesterolémicos heterocigotos solamente que en estos casos la aparición del trastorno se hace más tardíamente en el curso de la vida, son menores las tumoraciones y se acompañan de hipercolesterolemia menos acentuada que en el caso de los homocigotos.^{5 9}

Por lo que respecta a la cardiopatía coronaria, parece mostrar mayor severidad y aparecer a menor edad cuando se trata de los descendientes homocigotos,⁵ pero posiblemente, también se encuentra, con menor frecuencia, en heterocigotos.

Los xantomas parecen constituir la manifestación más alarmante del padecimiento^{1, 4, 10} y la frecuencia de car-

diopatías coronarias en estos enfermos es más alta y suelen seguir una evolución más grave que entre los que sólo presentan hipercolesterolemia sin xantomas. Pero resulta difícil predecir cuántos miembros de una familia, con hipercolesterolemia únicamente, van a presentar daño coronario.

Nosotros tomamos electrocardiogramas al padre del enfermo, a los nueve hijos y a tres de los hermanos. Todos fueron trazos dentro de límites normales. Algunos autores han encontrado alteraciones electrocardiográficas en sujetos asintomáticos, con hipercolesterolemia únicamente y pertenecientes a una familia con el padecimiento, solamente después de realizar la prueba de esfuerzo.⁵ Nosotros no la efectuamos.

Se puede decir que la naturaleza íntima del trastorno metabólico permanece todavía oscura y que tanto los sistemas enzimáticos que controlan la síntesis y degradación del colesterol como el mecanismo básico por el cual se efectúa la aterosclerosis vascular y la formación de los xantomas no se han podido aclarar en este padecimiento familiar.

REFERENCIAS

1. Adlberg, D.: *Hypercholesterolemia with predisposition to atherosclerosis*. Amer. J. Med. 11: 600, 1951.
2. Harlan, W. R., Graham, J. B. y Estes E. H.: *Familial hypercholesterolemia: a genetic and metabolic study*. Medicine 45: 77, 1966.
3. Guravich, J. L.: *Familial hypercholesterolemic xanthomatosis. A preliminary report*. Amer. J. Med. 26: 8, 1959.
4. Burstein, J. y Mahm, C. W.: *Familial hypercholesterolemic xanthomatosis and coronary disease*. Acta Med. Scand 175: 569, 1964.

5. Guravich, J. L.: *Familial hypercholesterolemic xanthomatosis. A preliminary report.* Amer. J. Med. 26: 8, 1959.
 6. Jensen, J., Blankenhorn, D. H. y Kornerup, V.: *Coronary disease in familial hypercholesterolemia.* Circulation, 36: 77, 1967.
 7. Chávez, I.: *Los avances recientemente logrados y los problemas pendientes en el conocimiento del infarto miocárdico.* Arch. Inst. Cardiol. Mex. 38: 465, 1968.
 8. Harlan, W. R., Graybiel, A. y Osborne, R. K.: *Determinants of cardiovascular disease in a young population.* Amer. J. Cardiol. 15: 1, 1965.
 9. Epstein, F. H., Block, W. D., Hand, E. A. y Francis, T.: *Familial hypercholesterolemia, xanthomatosis, and coronary heart disease.* Amer. J. Med. 26: 39, 1959.
 10. Wilson, J. D.: *Studies on the origin of the lipid components of xanthomata.* Circulation Research, 12: 472, 1963.
-