



5016-6. ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR DEL ÁREA SANITARIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DETECTADOS MEDIANTE UNA NUEVA ESTRATEGIA DE CRIBADO SISTEMÁTICO PARTIENDO DE ANALÍTICA CENTRALIZADA PREEXISTENTE

Joaquín Sánchez-Prieto Castillo, Fernando Sabatel Pérez, Helena Contreras Mármol, Carlos de Cabo Porras, Alejandro Gadella Fernández y Luis Rodríguez Padial

Complejo Hospitalario de Toledo.

Resumen

Introducción y objetivos: La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética autosómica dominante del metabolismo lipídico, caracterizada por niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y elevado riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se produce típicamente por mutaciones en el gen del receptor de LDL (LDLR), aunque pueden observarse otras alteraciones. El objetivo de este trabajo es analizar los trastornos genéticos de HF hallados en el área sanitaria de un hospital de tercer nivel.

Métodos: Evaluamos las variantes en los genes LDLR, APOB, APOE, PCSK9, STAP1, LDLRAP1 y LIPA obtenidas en 84 individuos con diagnóstico clínico de HF en el área sanitaria de un hospital de tercer nivel, a partir de una muestra de 752 pacientes con perfil lipídico alterado obtenida mediante una estrategia de cribado a partir de analítica centralizada preexistente.

Resultados: Se obtuvo diagnóstico clínico en el 17,9% de los evaluados, con una tasa de positividad genética del 70,2%, que presentaban un LDL colesterol de 305,7 mg/dl IC95% (250,4; 360,9 mg/dl). Se identificaron 50 diferentes tipos de mutaciones, sobre todo en LDLR. Las variantes patogénicas más frecuentes fueron c.1342C > T y c.313+1G > C. Se objetivó que las variantes nulas tienen un perfil fenotípico más grave.

Medias y DE de perfil lipídico y puntuación DLCN en función de tipo de alelo, efecto-localización y clase patogénica

Tipo de alelo	N	Col total (mg/dl) ± DE	HDLC (mg/dl) ± DE	Triglicéridos (mg/dl) ± DE	LDLC (mg/dl) ± DE	DLCN (ptos) ± DE
Defectuoso	19	339 (291,13- 386,87)	53,10 (42,98- 63,22)	110,89 (71,46- 150,32)	287,57 (244,18- 330,96)	7,31 (5,03- 9,59)

No disponible	18	337,38 (302,12- 372,64)	53,22 (38,18- 68,26)	128,72 (90,41- 167,03)	305,61 (253,12- 358,10)	7,33 (6,10- 8,56)
Nulo	22	355,68 (311,98- 399,38)	52,91 (36,16- 69,66)	126,81 (86,08- 167,54)	321,41 (257,83- 384,99)	8,22 (6,09- 10,35)
Efecto						
Exonic-Del	3	400,0 (377,29- 422,71)	46,66 (42,05- 51,27)	147,33 (95,29- 199,37)	363,33 (288,79- 437,87)	8 (6,27- 9,73)
Exonic-Deletion- InFrame	1	442	99	118	319	6
Exonic- Synonymous	1	382	49	190	295	7
Intronic-Splicing	9	347,11 (295,0- 399,22)	48,11 (41,21- 55,01)	112,0 (70,02- 153,98)	340,77 (292,29- 389,25)	9,55 (7,54- 11,56)
Missense	32	334,62 (297,61- 371,63)	53,37 (42,45- 64,29)	117,15 (83,13- 151,17)	290,34 (240,79- 339,89)	7,03 (5,50- 8,56)
Nonsense	12	345,83 (305,35- 386,31)	53,25 (32,17- 74,33)	126,0 (80,95- 171,05)	306,16 (244,10- 368,22)	8,08 (5,66- 10,60)
Promotor	1	333	63	195	300	7
Clase patogénica						
Clase I	32	351,09 (300,04- 402,14)	53,03 (37,05- 69,01)	117,75 (79,25- 156,25)	319,68 (260,66- 378,70)	8,25 (5,89- 10,61)

Clase II	17	335,52 (307,49- 363,55)	53,88 (43,48- 64,28)	107,88 (73,82- 141,94)	289,64 (238,34- 340,94)	7,0 (5,89- 8,11)
Clase III	10	340,0 (305,99- 374,01)	51,80 (37,25- 66,35)	161,20 (132,12- 190,28)	288,20 (249,48- 236,92)	6,90 (5,91- 7,89)



Porcentaje de variantes genéticas más frecuentes de la cohorte.

Conclusiones: Se ha detectado una elevada tasa de alteración genética. En la mayoría de los casos, las alteraciones fenotípicas no permiten predecir los hallazgos genéticos, que añaden información sobre el riesgo de los pacientes.