

ORIGINALES

Aféresis de lipoproteínas para tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica

J. L. Teruel, M. A. Lasunción *, F. Liaño, E. Herrera * y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. * Servicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Tres enfermos diagnosticados de hipercolesterolemia familiar homocigótica han iniciado un programa de tratamiento con aféresis continua de lipoproteínas de baja densidad. Dos de estos enfermos se habían tratado previamente con plasmaféresis. En cada sesión de aféresis se ha tratado un volumen de plasma que representa el 200-300 % del volumen plasmático teórico de cada enfermo. Los tratamientos se han realizado con una frecuencia semanal en dos enfermos y dos veces a la semana en el tercer caso, que tenía lesiones arterioscleróticas coronarias severas. La duración global del tratamiento hasta el momento actual ha sido de catorce, cinco y dos meses, respectivamente. La tolerancia ha sido excelente, sin haber presentado los enfermos problema clínico alguno en el total de 94 sesiones realizadas. En los dos enfermos con mayor duración de tratamiento se ha observado una regresión de los xantomas cutáneos y tendinosos.

Palabras clave: **Hipercolesterolemia familiar homocigótica. Aféresis de LDL.**

LIPOPROTEIN APHERESIS IN THE TREATMENT OF HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

SUMMARY

Three patients with homozygous familial hypercholesterolemia are being treated with continous low-density-lipoprotein apheresis. Two of them were previously treated with plasmapheresis. The volume of plasma treated in each apheresis session corresponds to two or three times the theoretical plasma volume of the patient. Apheresis treatments have been performed weekly in two patients and twice a week in the third. Up to the moment, one patient has received this treatment for fourteen months, the second for five months and the third patient for two months. Tolerance has been excellent since none of the patients have shown any side-effect in the 94 apheresis sessions given. A regression of the cutaneous and tendinous xanthomas has been confirmed in the two patients with the longest apheresis treatment.

Key words: **Homozygous familial hypercholesterolemia. LDL-apheresis.**

Recibido: 16-III-1992.
En versión definitiva: 12-VI-1992.
Aceptado: 16-VI-1992.

Correspondencia: Dr. J. L. Teruel.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km 9,100.
28034 Madrid.

Introducción

El metabolismo del colesterol está regulado por factores genéticos y ambientales. El hígado desempeña un papel fundamental en su catabolismo, siendo los ácidos biliares los principales productos finales. La captación del colesterol plasmático por el hepatocito se realiza a través de receptores específicos para las lipoproteínas, de los cuales el más importante es el receptor de la apoproteína B-100, que es la apoproteína fundamental de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)¹.

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad autosómica dominante producida por una mutación del gen del receptor de apoproteína B-100 (receptor LDL). La forma heterocigótica es relativamente frecuente, con una prevalencia de 1 entre 500 personas, y se caracteriza por una disminución de la actividad de los receptores de LDL. La forma homocigótica es mucho más rara (un caso entre un millón) y muestra una ausencia de actividad de dichos receptores. En estos enfermos, la LDL debe ser metabolizada por vías alternativas, entre ellas la captación por macrófagos, dando lugar a la aparición de xantomas y placas de aterosclerosis.

La hipercolesterolemia familiar se caracteriza por un aumento de la concentración plasmática de colesterol que puede detectarse en el momento del nacimiento, aparición de xantomas cutáneos y tendinosos y desarrollo de una arteriosclerosis precoz². La forma homocigótica no responde suficientemente a las drogas hipolipemiantes existentes en la actualidad, incluidos los inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril CoA reductasa^{3,4}. Es una enfermedad muy grave, ya que la mayoría de estos enfermos suelen fallecer por infarto de miocardio antes de alcanzar la edad adulta⁵.

El tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica ha supuesto un reto para la medicina. La derivación ileal parcial y la anastomosis portocava^{6,7} reducen las concentraciones plasmáticas de LDL, pero no en la cuantía suficiente para constituir un tratamiento eficaz. El trasplante hepático proporciona un órgano con receptores activos de LDL y normaliza el metabolismo de las lipoproteínas^{8,9}. El riesgo quirúrgico y el rechazo han impedido su uso generalizado en esta enfermedad.

Desde 1974 se han utilizado distintos procedimientos de eliminación extracorpórea de lipoproteínas para tratar a estos enfermos¹⁰⁻¹⁵. En diciembre de 1990 comenzamos en nuestro hospital un programa de tratamiento con una técnica de aféresis basada en la adsorción de apoproteína B-100 en columnas de sulfato de dextrano¹⁶. Referimos a continuación nuestra experiencia con los primeros tres casos tratados.

Material y métodos

Pacientes

Durante el primer año de funcionamiento de la unidad de aféresis continua de lipoproteínas de baja densidad

(aféresis de LDL) han sido tratados tres enfermos diagnosticados de hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Caso 1 (L. A. C. B.): Varón de ocho años diagnosticado de hipercolesterolemia familiar a la edad de seis meses. La concentración plasmática de colesterol ha oscilado entre 800 y 1.000 mg/dl en los diferentes controles periódicos realizados desde el momento del diagnóstico. Cuando fue remitido a nuestro hospital tenía una xantomatosis cutánea y tendinosa generalizada.

Caso 2 (E. C. L.): Mujer de veintiséis años de edad. A los siete años comenzó a presentar xantomas cutáneos y tendinosos en codos, rodillas y talones, detectándose por este motivo hipercolesterolemia severa (entre 900 y 1.000 mg/dl). A los diecisiete años de edad inició tratamiento con plasmaféresis (una sesión al mes). Con dicho tratamiento, las cifras de colesterol total han oscilado entre 600 y 800 mg/dl al inicio de la sesión de plasmaféresis y 400-600 mg/dl al final de las mismas. Los xantomas cutáneos fueron extirpados quirúrgicamente.

Caso 3 (F. R. P.): Varón de veintitrés años de edad. A los seis años fue diagnosticado de hipercolesterolemia tras la aparición de xantomas cutáneos. Posteriormente aparecieron xantomas tendinosos en codos, rodillas, nudillos y talones. A los trece años de edad comenzó a presentar angor a grandes esfuerzos. La concentración basal de colesterol variaba entre 700 y 900 mg/dl. En los últimos nueve años ha sido tratado con plasmaféresis con periodicidad quincenal. Con este tratamiento, las concentraciones de colesterol oscilaban entre 500-600 mg/dl al inicio de cada sesión y 350-400 mg/dl al final de las mismas. Con la plasmaféresis desaparecieron los xantomas cutáneos, no se modificaron sustancialmente los xantomas tendinosos y ha permanecido estacionaria la sintomatología cardíaca.

A lo largo de su vida, los tres enfermos habían sido tratados con diversas combinaciones de fármacos hipolipemiantes, sin haberse producido un descenso significativo de las concentraciones de colesterol.

Los tres enfermos tenían antecedentes familiares de hipercolesterolemia por ambas ramas paterna y materna. Una hermana del primer enfermo había fallecido por infarto agudo de miocardio a los doce años de edad.

En el momento de ser remitidos a nuestro hospital, los dos primeros enfermos estaban asintomáticos desde el punto de vista cardiológico y el tercero refería como única sintomatología angor de esfuerzo que no le impedía realizar su vida habitual. El test de esfuerzo y un estudio ecocardiográfico fueron normales en el primer caso. El segundo caso tenía una doble lesión aórtica calcificada de intensidad leve-moderada, sin detectarse lesiones relevantes en la coronariografía. El tercer enfermo tenía igualmente una doble lesión aórtica con estenosis severa e insuficiencia moderada, estando engrosadas las valvas sigmoideas. En la coronariografía se constató la existencia de una lesión estenótica severa en el ostium de la arteria coronaria derecha y otra moderada en el tronco de la arteria coronaria izquierda. Planteada la disyuntiva entre realizar cirugía cardíaca (valvular y coronaria) de forma inmediata o intentar comprobar la reversibilidad de las lesiones me-

diante un tratamiento intensivo con aféresis de LDL, el enfermo eligió esta segunda alternativa.

En los tres enfermos se hizo un estudio de los receptores de LDL en los linfocitos según el método de Cuthbert¹⁷, siendo la actividad nula en todos ellos. Fueron, pues, diagnosticados de hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Método de aféresis de LDL

La aféresis de lipoproteínas se ha realizado con un monitor Kancka MA 01 (Yokogawa Electric Corporation, Tokio, Japón). La sangre del enfermo es extraída de una fístula realizada en la muñeca izquierda a un flujo que oscila entre 125 y 150 ml/min y anticoagulada con heparina sódica. A continuación atraviesa un filtro capilar de polisulfona (Sulflux, Kanegafuchi Chemical Industrial, Co., Ltd., Osaka, Japón) que separa el plasma de los elementos celulares. El plasma es filtrado en una columna que contiene celulosa con sulfato dextrano (Liposorber LA-15, Kanegafuchi Chemical Industrial, Co., Ltd., Osaka, Japón). El plasma filtrado es recombinado con el componente celular y la sangre así reconstituida es reinfundida al enfermo. Cada columna Liposorber LA-15 puede tratar un volumen de plasma de 500 ml. El monitor Kaneka MA 01 dispone de dos columnas de este tipo conectadas en paralelo. Cuando una de ellas se satura durante el tratamiento, el plasma es desviado automáticamente hacia la otra columna y la columna saturada es regenerada mediante el lavado con una solución salina hipertónica. Gracias a este proceso de regeneración automática, la cantidad de plasma que puede ser tratado por sesión no está limitada. El volumen extracorpóreo del circuito de plasma es de unos 400 ml.

Las concentraciones de colesterol y triglicéridos en suero se determinaron mediante procedimientos enzimáticos (Menarini Diagnosticos, Firenze, Italia) en un autoanalizador RA-1000 (Technicon, Ltd., Swords Co., Dublín, Irlanda). Las lipoproteínas de alta densidad se separaron mediante precipitación del suero con ácido fosfotúngstico y cloruro magnésico (Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania). El colesterol-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald.

Resultados

En la tabla I se indica el perfil lipídico de los tres enfermos al inicio de la primera sesión de aféresis continua de LDL.

Los dos primeros enfermos iniciaron tratamiento con una sesión semanal de aféresis de LDL y el tercer enfermo con dos sesiones semanales. La duración global del tratamiento ha sido de catorce, cinco y dos meses, respectivamente. El volumen habitual de plasma tratado en cada sesión ha sido de 4.000 en el niño y 6.000-7.000 ml

Tabla I. Perfil lipídico de los enfermos al inicio de la primera sesión de aféresis

	COL	COL-LDL	COL-HDL	TRIG	FOSF
Caso 1	930	876	38	82	482
Caso 2	813	779	20	52	307
Caso 3	445	400	27	98	271

* Valores posplasmaféresis.

COL: colesterol total; COL-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; COL-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TRIG: triglicéridos; FOSF: fosfolípidos (mg/dl).

en los adultos (entre el 200 y el 300 % del volumen plasmático teórico). La duración de cada sesión ha oscilado entre dos y tres horas.

En las figuras 1-6 se representa la evolución de las concentraciones de colesterol total y colesterol-LDL antes y después de cada sesión de aféresis. Las concentraciones

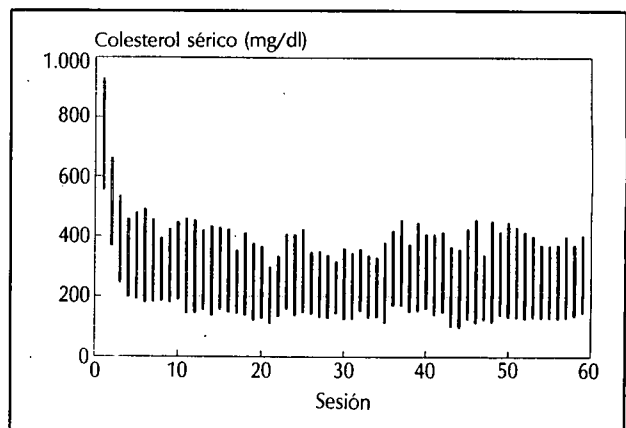


Fig. 1.—Caso 1: Evolución de las concentraciones plasmáticas de colesterol total al inicio y al final de cada sesión de aféresis (una sesión a la semana).

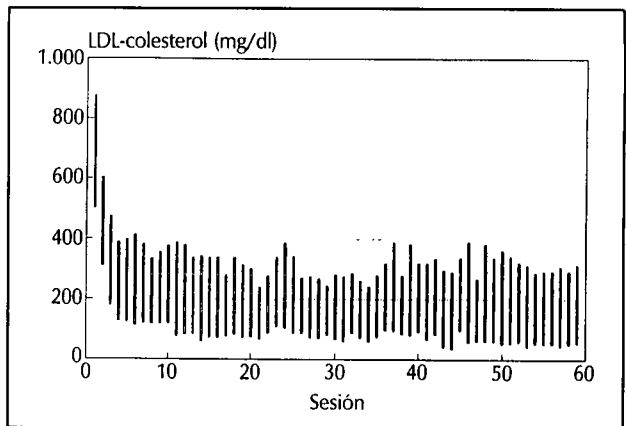


Fig. 2.—Caso 1: Evolución de las concentraciones plasmáticas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) al inicio y al final de cada sesión de aféresis (una sesión a la semana).

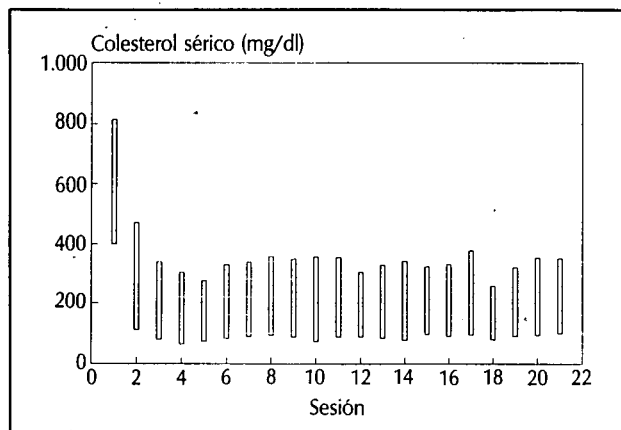


Fig. 3.—Caso 2: Evolución de las concentraciones plasmáticas de colesterol total al inicio y al final de cada sesión de aféresis (una sesión a la semana).

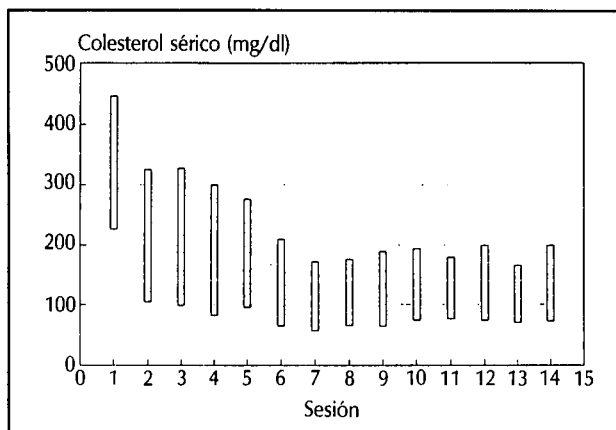


Fig. 5.—Caso 3: Evolución de las concentraciones plasmáticas de colesterol total al inicio y al final de cada sesión de aféresis (dos sesiones a la semana).

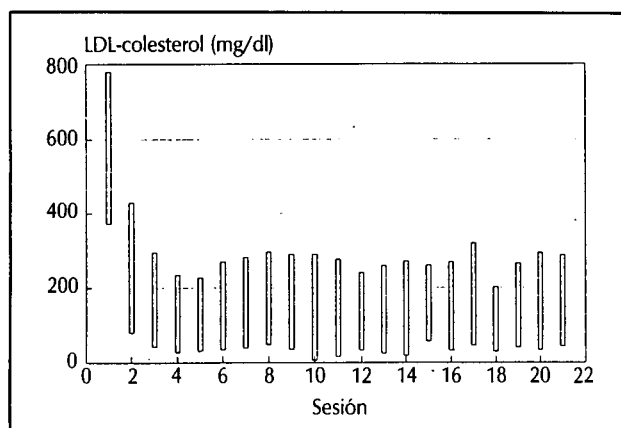


Fig. 4.—Caso 2: Evolución de las concentraciones plasmáticas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) al inicio y al final de cada sesión de aféresis (una sesión a la semana).

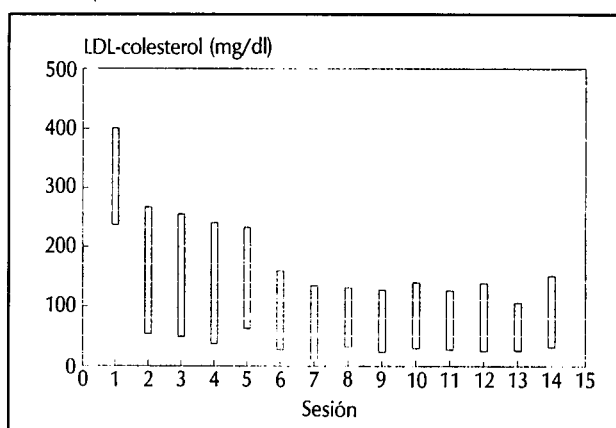


Fig. 6.—Caso 3: Evolución de las concentraciones plasmáticas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) al inicio y al final de cada sesión de aféresis (dos sesiones a la semana).

medias al inicio (valores máximos) y al final de las sesiones de aféresis (valores mínimos) han sido, para el colesterol total, de 399 ± 44 y 142 ± 22 (caso 1), 331 ± 29 y 85 ± 9 (caso 2), 217 ± 59 y 67 ± 13 mg/dl (caso 3), y para el colesterol-LDL, de 321 ± 44 y 77 ± 23 (caso 1), 271 ± 27 y 36 ± 9 (caso 2), 164 ± 55 y 33 ± 14 mg/dl (caso 3). Las concentraciones de colesterol-HDL, que eran muy bajas al inicio, aumentaron progresivamente a lo largo del seguimiento en los tres enfermos, siendo los valores en el último control de 70, 50 y 33 mg/dl, respectivamente.

Los xantomas cutáneos y tendinosos del niño han ido desapareciendo progresivamente a lo largo del primer año de tratamiento, y la enferma ha referido una disminución del engrosamiento del tendón de Aquiles, cuya manifestación práctica ha sido una reducción de la talla del calzado.

La tolerancia clínica ha sido excelente. Con un total de 94 sesiones realizadas no hemos tenido ninguna compli-

cación relevante. En los dos primeros casos, con mayor duración del tratamiento, no hemos detectado modificaciones en las concentraciones de albúmina, proteínas totales, inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) ni fibrinógeno. Los estudios de coagulación (tiempo de protrombina y tiempo de cefalina) siempre han sido normales.

Discusión

La eliminación extracorpórea de colesterol ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica. La experiencia con los diversos procedimientos utilizados demuestra que el descenso de las concentraciones de colesterol conlleva una resolución de la xantomatosis generalizada que presentan estos enfermos y un aumento de su expectativa de vida¹⁸. La prevención, estabilización e incluso regresión de las

lesiones arterioscleróticas son posibles, dependiendo no solamente de la reducción de las concentraciones de colesterol conseguidas, sino también de la edad y del estado clínico en el momento de iniciar el tratamiento¹⁹.

Entre los diferentes procedimientos de eliminación extracorpórea de lipoproteínas, la aféresis continua de LDL ha adquirido una especial relevancia por su gran eficacia y selectividad. En los tres enfermos tratados hemos comprobado la intensa reducción de la concentración del colesterol-LDL, mientras que la concentración del colesterol-HDL no sólo no ha disminuido, sino que ha aumentado a lo largo del tratamiento, con el consiguiente descenso del cociente aterogénico LDL/HDL. Por otra parte, su tolerancia clínica es excelente y puede ser aplicada a niños. Esta técnica necesita la realización previa de una fistula arteriovenosa para el acceso repetido a la circulación. Es la única desventaja con respecto a la plasmaféresis, la cual puede efectuarse en la mayoría de los casos mediante punción repetida de venas periféricas.

Dos de nuestros tres enfermos habían sido tratados previamente con plasmaféresis, y los dos tenían lesiones cardíacas típicas de esta enfermedad⁵. El tratamiento con plasmaféresis, si bien prolonga la vida de estos enfermos, es insuficiente para prevenir totalmente las complicaciones cardíacas²⁰. Por el contrario, los resultados iniciales con las nuevas técnicas de aféresis de LDL son muy prometedores²¹, aunque todavía no hay una experiencia suficiente para su valoración definitiva.

A la espera de que surjan otros procedimientos más definitivos, las técnicas basadas en la eliminación extracorpórea de lipoproteínas constituyen la terapéutica de elección en los enfermos con hipercolesterolemia familiar homocigótica. El inicio precoz del tratamiento es fundamental para evitar la aparición de lesiones cardiovasculares irreversibles.

Agradecimientos

Los autores agradecen la excelente colaboración técnica de M. Cruz Botas y Miguel Martín. Parte de este trabajo se ha realizado con una ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (90/0269).

Bibliografía

- Brown MS y Goldstein JL: A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232:34-37, 1986.
- Patsch W, Patsch JR y Gotto AM: The hyperlipoproteinemias. *Med Clin North Am*, 73:859-893, 1989.
- Jacob BC, Richter WO y Schwandt P: Combined drug therapy for familial hypercholesterolemia. En Gotto AM Jr, Mancini M, Richter WO y Schwandt P (eds.). *Treatment of Severe Hypercholesterolemia in the Prevention of Coronary Heart Disease-2*. Proc 2nd Int Symp. Munich, 1989. Basel, Karger, pp. 81-99, 1990.
- Urbiniati G, Fazio S, Ghisellini M, Lelli N y Calandra S: Effects of Simvastatin in receptor-defective homozygous familial hypercholesterolemia. En Gotto AM Jr, Mancini M, Richter WO y Schwandt P (eds.). *Treatment of Severe Hypercholesterolemia in the Prevention of Coronary Heart Disease-2*. Proc 2nd Int Symp. Munich, 1989. Basel, Karger, pp. 157-163, 1990.
- Sprecher DL, Shaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, McManus B, Roberts WC y Brewer HB: Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: Analysis of 16 patients. *Am J Cardiol*, 54:20-30, 1984.
- Starzl TE, Chase HP y Ahrens EH: Portocaval shunt in patients with familial hypercholesterolemia. *Ann Surg*, 198:273-283, 1983.
- Ohri SK, Keane PF, Swift I, Sackier JM, Williamson RCN, Thompson GR y Wood CB: Reappraisal of partial ileal bypass for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Am J Gastroenterol*, 84:740-743, 1989.
- Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SM, Starzl TE y Brown MS: Liver transplantation to provide low density lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 311:1658-1664, 1984.
- Cienfuegos JA, Pardo F y Turrón VS: Metabolic effects of liver replacement in homozygous familial hypercholesterolemia. *Transpl Proc*, 19:3815-3817, 1987.
- Thompson GR, Lowenthal R y Myant NB: Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet*, 1:1208-1211, 1975.
- Yokoyama S, Sikkawa T y Hayashi R: Plasmapheresis therapy of hypercholesterolemias. En Nosé Y, Malchesky PS y Smith JW (eds.). *Plasmapheresis: New trends in therapeutic applications*. Cleveland. ISAO Press, pp. 231-237, 1983.
- Stoffel W, Borberg H y Greve V: Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Lancet*, 2:1005-1007, 1981.
- Armstrong VW, Kindisch M y Wieland H: Selective continuous extracorporeal elimination of low-density lipoproteins with heparin at acidic pH. *ASAIO Trans*, 29:323-327, 1983.
- Takeyama Y, Malchesky PS y Cressman MD: Removal and recovery of cholesterol in thermofiltration. *Int J Artif Organs*, 11:201-208, 1988.
- Yokoyama S, Hayashi R, Satani M y Yamamoto A: Selective removal of low-density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis*, 5:613-622, 1985.
- Teruel JL, Lasunción MA, Castañón MA, Gallego N, Herrera E y Ortuño J: Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica con aféresis continua de lipoproteínas de baja densidad. *Med Clin (Barcelona)*, 97:738-740, 1991.
- Cuthbert JA, East CA, Bilheimer DW y Lipsky PE: Detection of familial hypercholesterolemia by assaying functional low-density lipoprotein receptor on lymphocytes. *N Engl J Med*, 314:879-883, 1986.
- Thompson GR: History and evolution of extracorporeal LDL elimination in severe hypercholesterolemia. En Gotto AM Jr, Mancini M, Richter WO y Schwandt P (eds.). *Treatment of severe Hypercholesterolemia in the Prevention of Coronary Heart Disease-2*. Proc 2nd Symp. Munich, 1989. Basel, Karger, pp. 164-169, 1990.
- Saal SD: Extracorporeal lipid extraction. *ASAIO Trans*, 33:813-818, 1987.
- Thompson GR, Barbir M, Okabayashi K, Trayner I y Larkin S: Plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis (Suppl. I)*, 9:1-152-1-157, 1989.
- Yamamoto A: Regression of atherosclerosis in human by lowering serum cholesterol. *Atherosclerosis*, 89:1-10, 1991.