

### Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica con aféresis continua de lipoproteínas de baja densidad

J.L. Teruel, M.A. Lasunción\*, M.A. Castañón\*, N. Gallego, E. Herrera\* y J. Ortuño

Servicios de Nefrología y \*Bioquímica e Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Se describe el caso de un niño de 8 años y 4 meses de edad, diagnosticado de hipercolesterolemia familiar homocigótica, que ha comenzado tratamiento con una técnica de aféresis continua de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Este procedimiento consiste en la eliminación extracorpórea de las LDL mediante su fijación en una columna de celulosa con sulfato de dextrano. La duración de cada sesión varía entre 90 y 150 minutos y se están realizando con una frecuencia semanal. Antes de comenzar este tratamiento la concentración plasmática de colesterol total era de 24 mmol/l (930 mg/dl), la de colesterol ligado a LDL de 22,6 mmol/l (876 mg/dl) y la de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad de 0,98 mmol/l (38 mg/dl). Después de 8 semanas de tratamiento, las cifras de colesterol total y de colesterol ligado a LDL son respectivamente, de 10 mmol/l (394 mg/dl) y 8,6 mmol/l (335 mg/dl) al inicio de la sesión y de 4,7 mmol/l (184 mg/dl) y 3 mmol/l (118 mg/dl) al final de la misma. Es la primera vez en España que se inicia un tratamiento con esta técnica en la hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Treatment of homocytotic familial hypercholesterolemia with continuous apheresis of low density lipoproteins

A boy of 8 years 4 months of age was diagnosed as having homocytotic familial hypercholesterolemia and commenced treatment with an apheresis technique of low density lipoproteins. This procedure consists in the extracorporeal elimination of low density lipoproteins by fixing the same in a cellulose column with dextran-sulphate. Each session lasts between 90 - 150 minutes and is carried out weekly. Prior to initiation of the treatment, the total plasmatic concentration of cholesterol was 24 mmol/l (930 mg/dl), low density lipoprotein ligated cholesterol 22.6 mmol/l (876 mg/dl) and high density lipoprotein ligated cholesterol 0.98 mmol/l (38 mg/dl). Following 8 weeks of treatment total cholesterol and low density lipoprotein ligated cholesterol were 10 mmol/l (394 mg/dl) and 8.6 mmol/l (335 mg/dl) respectively upon commencing the treatment and 4.7 mmol/l (184 mg/dl) and 3 mmol/l (118 mg/dl) upon completion of the same. This is the first time in Spain that treatment with this technique has been used in homocytotic familial hypercholesterolemia.

Med Clin (Barc) 1991; 97: 738-740

Correspondencia: Dr. J.L. Teruel, Servicio de Nefrología, Hospital Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Viejo, km 9.100. 28034 Madrid

Manuscrito aceptado el 2-7-1991

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad hereditaria transmitida de forma autosómica dominante. Es producida por una mutación del gen que controla la expresión de los receptores celulares de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>1</sup>. En la población de origen europeo occidental se estima que la prevalencia de la forma heterocigota es de uno entre 500 y la de la forma homocigota de uno entre un millón<sup>2</sup>.

La enfermedad se manifiesta por una elevación de la concentración plasmática de las LDL que se puede detectar en el momento del nacimiento, por la aparición de xantomas cutáneos y tendinosos y por el desarrollo de una arteriosclerosis temprana. La forma homocigótica reviste una extraordinaria gravedad y la mayoría de los sujetos afectados suelen fallecer antes de los 20 años de edad por enfermedad coronaria<sup>3</sup>.

El tratamiento de la forma homocigótica plantea extraordinarias dificultades. Al carecer de receptores celulares activos para las LDL, estos enfermos no suelen responder, salvo casos aislados<sup>4</sup>, a los tratamientos farmacológicos habituales. Aunque los mecanismos de acción de los agentes hipolipemiantes son diversos, la respuesta positiva final en todos ellos es un aumento de la actividad de los receptores celulares de las LDL<sup>5</sup>.

Para el tratamiento de esta enfermedad se han intentado diversos procedimientos quirúrgicos. La derivación ileal parcial y la anastomosis portocava<sup>6,7</sup> reducen las concentraciones plasmáticas de LDL pero no en la cuantía suficiente para constituir un tratamiento eficaz en la forma homocigótica. El trasplante hepático proporciona un órgano con receptores adecuados de LDL<sup>8</sup> y llegará un momento en que representará la alternativa terapéutica de elección en los enfermos homocigotos, cuando se haya solucionado el riesgo quirúrgico inmediato y los problemas del rechazo crónico.

Desde 1974 se han utilizado diversas técnicas de eliminación extracorpórea de lipoproteínas. Desde la plasmaféresis simple<sup>9</sup> o de doble filtración<sup>10</sup>, a los procedimientos más específicos de extrac-

ción selectiva de lipoproteínas como la adsorción con columna de agarosa-heparina<sup>11</sup>, la inmunoadsorción<sup>12</sup>, la precipitación con heparina en medio ácido<sup>13</sup>, la termoprecipitación<sup>14</sup> y la adsorción con sulfato de dextrano<sup>10</sup>. En 1987 Mabuchi et al.<sup>15</sup> describieron un procedimiento de aféresis de LDL que utilizaba una doble columna de sulfato de dextrano con un sistema automático de regeneración. Esta técnica permite tratar una gran cantidad de plasma con un volumen extracorpóreo reducido para poder ser utilizado en niños. Se refieren a continuación los resultados preliminares del inicio del tratamiento con aféresis de LDL en doble columna de sulfato de dextrano en un niño de 8 años diagnosticado de hipercolesterolemia familiar homocigótica que representa el primer caso tratado en España con dicho procedimiento.

TABLA 1

Perfil lipídico al inicio y al final de cada sesión de aféresis continua de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Fecha	Volumen (ml) plasma	C (mg/dl)	C-LDL (mg/dl)	C-HDL (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	Fosfolípidos (mg/dl)	
5-12-90	850	Inicio	930	876	38	82	482
		Final	615	559	40	11	386
12-12-90	1.500	Inicio	662	604	43	76	422
		Final	368	312	43	19	293
19-12-90	2.000	Inicio	536	475	51	50	360
		Final	244	180	52	60	219
26-12-90	2.500	Inicio	457	389	51	86	338
		Final	197	128	58	51	205
2-1-91	2.500	Inicio	480	397	59	120	360
		Final	191	125	50	81	212
9-1-91	2.500	Inicio	491	413	63	76	362
		Final	179	113	59	34	187
16-1-91	2.500	Inicio	456	382	59	73	334
		Final	181	120	51	53	185
23-1-91	2.500	Inicio	394	335	50	43	282
		Final	184	118	54	62	189

C=colesterol total; C-LDL=colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; C-HDL=colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. Para convertir en mmol/l, dividir la concentración de C, C-LDL y C-HDL por 38,7, la concentración de triglicéridos por 88,5 y la de fosfolípidos por 77,5.

**Observación clínica**

Se trata de un niño de 8 años y 4 meses de edad y 22 kg de peso diagnosticado a los seis meses de vida de hipercolesterolemia familiar. El núcleo familiar estaba constituido por los padres y dos hermanas, todos ellos con hipercolesterolemia. En mayo de 1990 se hizo un estudio de la actividad de los receptores LDL en linfocitos según el método de Cuthbert et al.<sup>16</sup>. Los padres y una hermana de 5 años de edad eran heterocigotos. El niño en cuestión y una hermana de 12 años eran homocigotos; esta hermana falleció dos meses más tarde por un infarto agudo de miocardio. En ambas ramas familiares, paterna y materna, había numerosos antecedentes de hipercolesterolemia y de enfermedad coronaria. El niño tenía xantomas en codos, rodillas y pliegues interdigitales de ambas manos, xantomas en tendones de Aquiles, xantelasmas y arco corneal bilateral. La prueba de esfuerzo fue clínica y electrocardiográficamente normal. El estudio ecocardiográfico (modo M, bidimensional y eco-Doppler) evidenció unas cavidades cardíacas, paredes ventriculares y válvulas aórtica y mitral normales con ausencia de flujos patológicos. A lo largo de su vida el niño había sido tratado con diversas combinaciones de dieta, colestiramina y probucol sin mejoría aparente de su perfil lipídico.

**Descripción del método de aféresis de LDL**

La aféresis de lipoproteínas se ha realizado con un monitor Kaneka MA 01. (Yokogawa Electric Corporation, Tokio, Japón). La sangre del enfermo es extraída de una fistula arteriovenosa realizada en la muñeca izquierda a un flujo de 75 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 de dextrano (Liposorber LA-15) (Kanegafuchi Chemical Industrial, Co. Ltd, Osaka, Japón), la cual fija las LDL y lipoproteínas de muy baja densidad. El plasma libre de estas lipoproteínas 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 Liposorber LA-15 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 en una sesión, no está limitada. El volumen extracorpóreo de todo el sistema es aproximadamente de 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, Dublin, Irlanda), y las de apoproteínas A-I y B-100 mediante nefelometría con anticuerpos policlonales (ICS, Beckman, Palo Alto, California). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) 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. Al comenzar el tratamiento con aféresis continua de LDL, el perfil lipídico del niño era el siguiente: colesterol total 24 mmol/l (930 mg/dl), colesterol-LDL 22,6 mmol/l (876 mg/dl), colesterol-HDL 0,98 mmol/l (38 mg/dl), triglicéridos totales 0,92 mmol/l (82 mg/dl), fosfolípidos 6,21 mmol/l (482 mg/dl), apolipoproteína A-I 0,86 g/l y apolipoproteína B 4,04 g/l. En la tabla 1 se observan los resultados obtenidos durante las 8 primeras sesiones de aféresis continua de LDL. La muestra sanguínea para la determinación de las concentraciones plasmáticas al final de la aféresis es obtenida inmediatamente antes de reinfundir al enfermo el plasma y la sangre contenidas en el circuito extracorpóreo; los resultados han sido corregidos por un factor de dilución<sup>19</sup>. La duración de cada sesión osciló entre 120 y 150 minutos y se hicieron con una frecuencia semanal. La tolerancia clínica fue excelente ya que el niño no presentó sintomatología alguna durante el tratamiento. Al comienzo de la octava sesión de aféresis, la concentración plasmática de la apolipoproteína A-I era de 1,15 g/l y la de la apolipoproteína B de 1,77 g/l.

**Discusión**

Los diferentes procedimientos de extracción extracorpórea de colesterol utilizados desde 1974 han evidenciado su eficacia en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar<sup>17</sup>. El descenso de las concentraciones plasmáticas de LDL conseguido con estas técnicas, conlleva la resolución de los xantomas cutáneos y tendinosos y la estabilización o incluso regresión de las lesiones coronarias<sup>18,20</sup>. La regresión de las lesiones arterioscleróticas depende de la edad, estado clínico en el momento de iniciar el tratamiento, concentraciones de colesterol obtenidas y duración del tratamiento<sup>19</sup>. De aquí la importancia de comenzar estos

procedimientos lo más temprano posible. La adsorción de lipoproteínas con sulfato de dextrano tiene una serie de ventajas sobre otros métodos similares a los que supera en selectividad, sencillez y seguridad. La adsorción con sulfato de dextrano es un proceso selectivo que sólo afecta a las lipoproteínas ricas en apoproteína B. No afecta a la concentración del colesterol-HDL ni a otros componentes importantes del plasma como albúmina, inmunoglobulinas, factores de coagulación, vitaminas o electrolitos. No precisa, por tanto, la administración de albúmina o de otros componentes proteicos o cristaloides del plasma como sucede con la plasmaféresis simple o de doble filtración<sup>19,21</sup>. Existen otros procedimientos selectivos como la inmunoadsorción o la precipitación de lipoproteínas con heparina a pH ácido<sup>22,23</sup>. Sin embargo, la adsorción de lipoproteínas con sulfato de dextrano permite tratar una gran cantidad de plasma con un volumen extracorpóreo reducido que hace posible su utilización en niños y en enfermos con cardiopatía isquémica que no toleran la extracción de grandes volúmenes de sangre. En estos momentos constituye el tratamiento de elección de las formas homocigóticas de la hipercolesterolemia familiar y de las formas heterocigóticas que no responden al tratamiento farmacológico hipolipemiente. Como todos los procedimientos de depuración extracorpórea para tratar los crónicos, necesita la realización de una fistula arteriovenosa en el enfermo para permitir un acceso a la circulación que asegure el flujo de sangre requerido. Según su prevalencia, en España debe haber entre 15 y 20 niños con hipercolesterolemia familiar homocigótica los cuales podrían beneficiarse de esta oferta terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-37.
2. Patsch W, Patsch JR, Gotto AM. The hyperlipoproteinemias. *Med Clin North Am* 1989; 73: 859-893.
3. Sprecher DS, Schaefer DJ, Kent KM. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 20-30.
4. Obando Santaella I, Fernández Gómez E, Mongil Ruiz I et al. Hipercolesterolemia familiar homocigota. Respuesta al tratamiento combinado con colestiramina y lovastatina. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 58-60.
5. Rudling MJ, Reinher E, Einarsson K, Ewerth S, Angelin B. Low density lipoprotein receptor-binding activity in human tissues: quantitative importance of hepatic receptors and evidence for regulation of their expression in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3.469-3.473.
6. Starzl TE, Chase HP, Ahrens EH. Portocaval shunt in patients with familial hypercholesterolemia. *Ann Surg* 1983; 198: 273-283.
7. Ohri SK, Keane PF, Swift I et al. Reappraisal of partial ileal bypass for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 740-743.
8. Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SM, Starzl TE, 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* 1984; 311: 1.658-1.664.
9. Thompson GR, Lowenthal R, Myant MN. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1975; 1: 1.208-1.211.
10. Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, Yamamoto A. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 613-622.
11. Lupien PJ, Moorjani S, Awad J. A new approach in the management of familial hypercholesterolemia: removal of plasmacholesterol based in the principles of affinity chromatography. *Lancet* 1976; 1: 1.261-1.264.
12. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1981; 2: 1.005-1.007.
13. Armstrong VW, Kindisch M, Wieland H. Selective continuous extracorporeal elimination of low-density lipoproteins with heparin at acidic pH. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29: 323-327.
14. Takeyama Y, Malchesky PS, Cressman MD et al. Removal and recovery of cholesterol in thermofiltration. *Int J Artif Organs* 1988; 11: 201-208.
15. Mabuchi H, Michishita I, Takeda M et al. A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis* 1987; 68: 19-25.
16. Cuthbert JA, East CA, Bilheimer DW, Lipsky PE. Detection of familial hypercholesterolemia by assaying functional low-density lipoprotein receptor on lymphocytes. *N Engl J Med* 1986; 314: 879-883.
17. Thompson GR, Barbir M, Okabayashi K, Trayner I, Larkin S. Plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (Supl. I): 152-157.
18. Stein EA, Adolph R, Rice V, Glueck CJ, Spitz HB. Nonprogression of coronary artery atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia after 31 months of repetitive plasma exchange. *Clin Cardiol* 1986; 9: 115-119.
19. Saal SD. Extracorporeal lipid extraction. *Trans Am Soc Artif Organs* 1987; 33: 813-818.
20. Mimori A, Takahashi K, Mitamura T et al. Clinical evaluation of three types of plasmapheresis in a patient with type IIa familial hypercholesterolemia. *J Clin Apheresis* 1987; 3: 209-215.
21. Berger GM, Firth JC, Jacobs P, Wood L, Marais AD, Horak A. Three different schedules of low-density lipoprotein apheresis compared with plasmapheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1990; 88: 94-100.
22. Eisenhauer Th, Schuff-Werner P, Armstrong VW, Talartschik J, Scheler F, Seidel D. Long-term experience with the HFLP system for treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Trans Am Soc Artif Organs* 1987; 33: 395-397.
23. Gordon BR, Sloan BJ, Parker TS, Saal SD, Levine DM, Rubin AL. Humoral immune response following extracorporeal immunoadsorption therapy of patients with hypercholesterolemia. *Transfusion* 1990; 30: 327-332.