

Caso Clínico

Dra. Ariela Agostinho.
Servicio Nutrición. Hospital J. P. Garrahan

HCF Homocigota

- ❖ Enfermedad rara: prevalencia que varía de 1/360.000 a 1/1.000.000 según distintas poblaciones.
- ❖ Se caracteriza por hipercolesterolemia severa, con valores de colesterol-LDL entre 650 y 1000 mg/dl.
- ❖ Los xantomas cutáneos suelen aparecer dentro de los primeros 4 años de vida.
- ❖ La evolución natural de la enfermedad produce compromiso cardiovascular que suele comenzar en la infancia y provoca muerte por infarto de miocardio durante la segunda década de vida, aunque a menudo la muerte ocurre en la infancia.



HCF Homocigota

- ❖ Enfermedad con herencia autosómica dominante que se caracteriza clínicamente por un aumento del LDL-colesterol con depósitos del mismo en tendones, piel y arterias.
- ❖ **En más del 95% de los pacientes el defecto primario es una mutación en el *R-LDL*.** Mutaciones de otros genes como *APOB*, *PCSK9* y *ARH* producen otras hipercolesterolemias con fenotipo parecido.



HERENCIA GENÉTICA HF HO

HF Ho: Mutaciones Receptor LDL

Nula ● Alelos Clase 1: fallan en producir la proteína

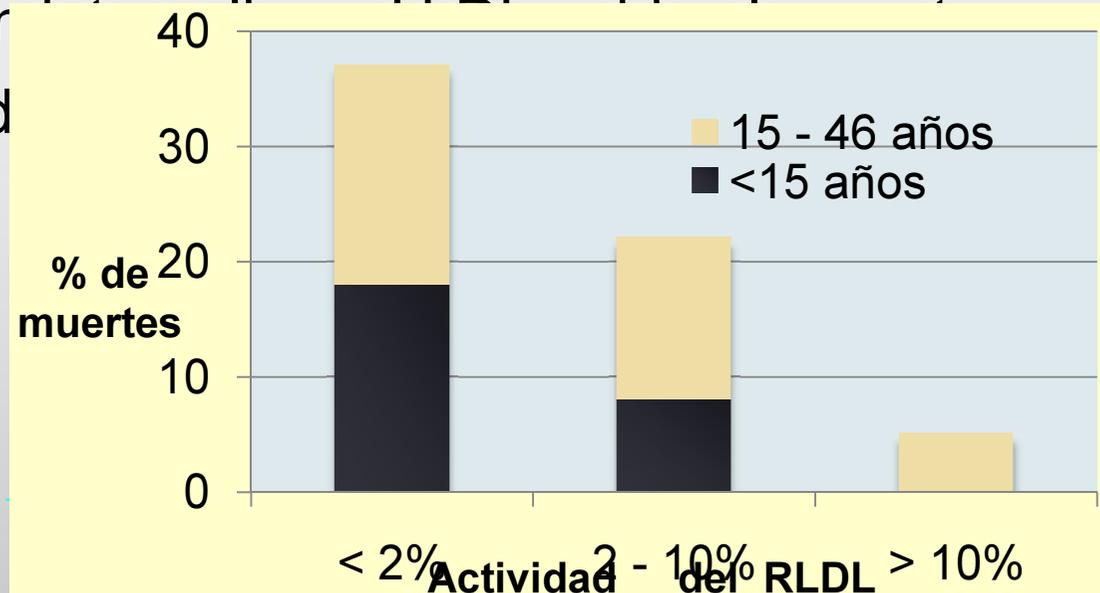
Con actividad residual

● Alelos Clase 2: defecto en el transporte del RE al aparato de Golgi

● Alelos Clase 3: la proteína llega a superficie celular, falla en ligar al LDL

● Alelos Clase 4: fallan en internalizar el LDL

● Alelos Clase 5: no pueden reciclar el receptor, falla el reciclado



Diagnostico HF Homocigota

Antecedentes familiares

- ❖ Ambos padres con FH He.
- ❖ Excepto en ARH
- ❖ Antecedente de ECV

Examen físico

- ❖ Xantomatosis (no siempre presente en pediatría)
- ❖ Enfermedad aterosclerótica cardiovascular

Estudios bioquímicos pre tratamiento

- ❖ Colesterol Total: >600 mg/dl
- ❖ LDL-Colesterol: > 500 mg/dl

Estudios genéticos

- ❖ 2 alelos de LDLR mutados
- ❖ No imprescindible para comenzar tratamiento



Rango de los niveles de LDL-C en la HF Ho



Metas objetivo del tratamiento de LDL-C^{2,3}:

<100 mg/dl (<2.6 mmol/L) para pacientes con alto riesgo de ECV

<70 mg/dl (< 1.8 mmol/L) para pacientes con muy alto riesgo de ECV

1. Raal FJ, et al. Circulation. (2011); 124(20):2202-2207
2. Goldberg AC, et al. J Clin Lipidol. 2011; 5 (3 Suppl):S1-8.
3. Grundy SM, et al. Circulation. Jul 13 2004;110(2):227-239.

Tratamiento convencional

- ❖ Dieta hipograsa < 20% VCT
- ❖ Atorvastatina 40 mg/ d
- ❖ Ezetimibe 10 mg/ d
- ❖ AAS 50 mg/d
- ❖ Vitamina E 200 mg/d
- ❖ Recambio plasmático terapéutico cada 15-20 días.
- ❖ Seguimiento cardiológico semestral

Los estudios genéticos no son imprescindibles para comenzar tratamiento



Caso Clínico



Paciente HF Homocigota

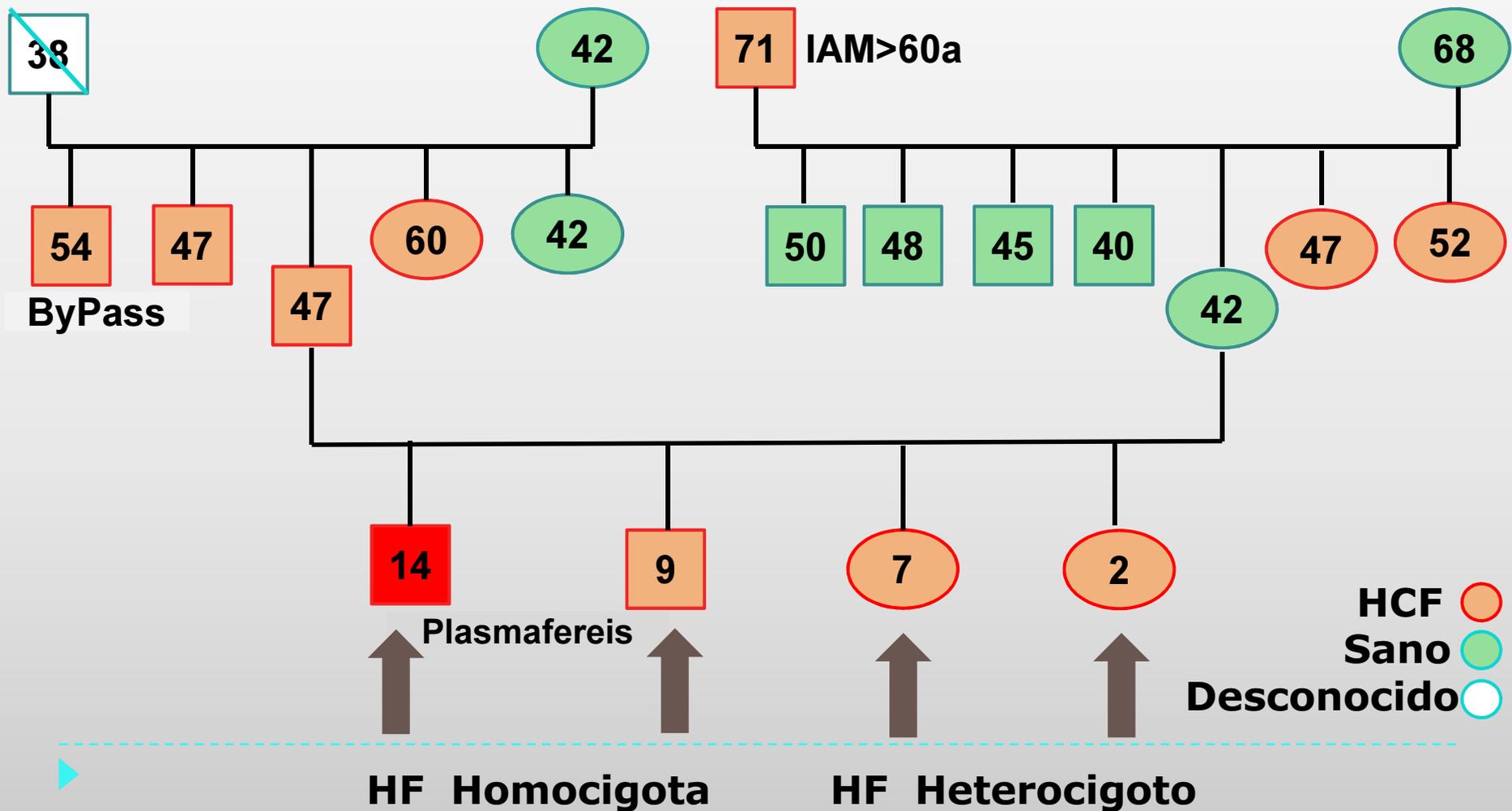
Paciente de sexo masculino de 12 a y 4 m

1º consulta en H.G a los 5 años 7m

- Motivo de consulta: Hipercolesterolemia severa. Dx: 1 año 5m
- Antecedentes personales: Obesidad /Broncoespasmos
- Tratamiento hasta ese momento: Dieta + AF

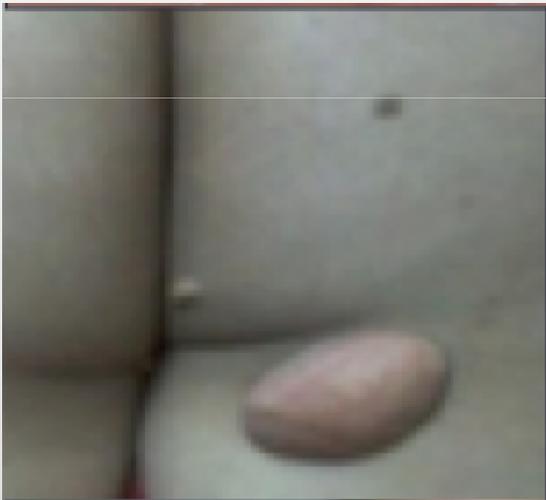


Antecedentes familiares



Examen Físico

- Obesidad: Peso: 34,2kg Talla: 122 IMC:23
- Xantomas tuberosos en codo, pliegues de rodilla y glúteos



HCF Homocigota

- Estrategia Dx: CT: 604 **LDL: 474** HDL: 41 TG: 69

Ecografía carotídea no alteraciones, **intima regular.**
ACCD 0.4mm ACCI 0.5mm

- Conducta: DAF + Ezetimibe 10mg + Atorvastatina 5mg

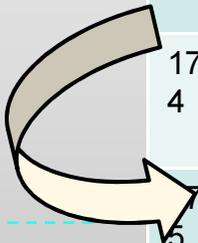
2º consulta en HG a los 9 años 9m

- Tratamiento indicado a los 5 a 7m
- Examen físico: obeso IMC:26,16 – Xantomas tuberosos.
- Ecografía carotídea: **Intima irregular. ACCD 0.55mm ACCI 0.72mm**
- Conducta: ajuste de tratamiento



Evolución del Tratamiento

	Fecha	Edad	Tratamiento	LDL medio
1º consulta HG	24/11/2009	5 a 7m	DAF	474
	18/12/2009	5 a 8m	DAF+ ATOR 5 +EZ 10	288
2º consulta HG	29/01/2014	9 a 9m	DAF+ATOR 5+EZ 10	401
	12/02/2014	9 a 9m	DAF+ ATOR 20 +EZ 10	280
	26/02/2014	9 a 10m	DAF+ ATOR 30 +EZ 10	248
Inicio de PMF	22/04/2014	10 a	DAF+ ROSU 20 +EZ 10	240
	17/06/2014	10 a 1m	DAF+ROSU 20/EZ 10+ PMF+AAS+VitE	189
	17/12/2014	10 a 8m	DAF+ROSU 20/EZ 10+PMF+AAS+VitE	158
	12/02/2015	10 a 7m	DAF+ROSU 20/EZ 10+PMF+AAS+VitE	152
	12/02/2015	10 a 2m	DAF+ROSU 20/EZ 10+PMF+AAS+VitE	152



A los 12 a y 7m inicia síntomas de síncope

Estudios complementarios

Ecocardiio Doppler:

Válvula Aorta engrosada,
tricúspide, anillo engrosado,

Estenosis moderada

e insuficiencia leve.

Buena función ventricular.



AngioTAC: trayecto de coronarias conservado, depósitos en anillo Ao y Ao descendente

Ergometría: Carga funcional II con sincopes no claros.



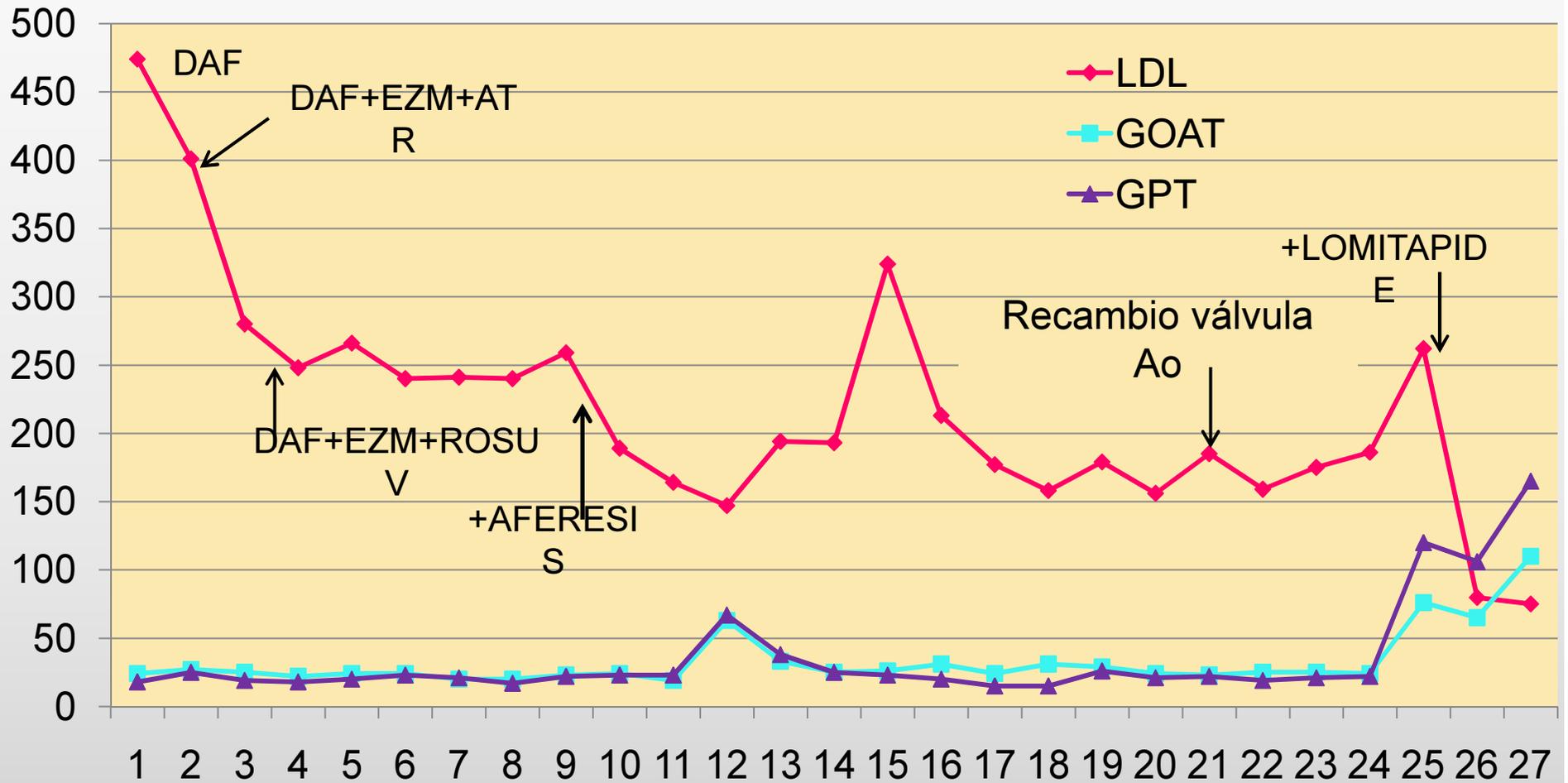
Evolución

- ❖ **12 años y 5m Cirugía de Bentall con válvula Aortica mecánica.** Internado 1 mes. Complicaciones post Qx derrame pericárdico grado III. Síndrome febril prolongado 2rio a antibioticoterapia.
- ❖ Luego de 5 años ,clínicamente estable sin evidencia de empeoramiento cardiovascular.
- ❖ Aféresis cada 15-20 días con regular tolerancia por accesos vasculares.
- ❖ No alcanzaba objetivos de LDL (LDL medio según fórmula 190-280 mg/dl).
- ❖ Su calidad de vida no era buena. Estaba disgustado con su tratamiento.
- ❖ Se plantearon como alternativas Mipomersen vs Lomitapide.
- ❖ Comenzó en febrero de 2017 con Lomitapide (VO), a pesar de estar aprobado para >18 años por vía de excepción

Evolucion

	Edad	Tratamiento	LDL medio
1º consulta HG	5 a 7m	DAF	474
		DAF+ ATOR 5 +EZ 10	288
2º consulta HG	9 a 9m	DAF+ATOR 5+EZ 10	401
		DAF+ ATOR 20 +EZ 10	280
		DAF+ ATOR 30 +EZ 10	248
	10 a	DAF+ ROSU 20 +EZ 10	240
Inicio de PMF	10 a 1m	DAF+ROSU 20/EZ 10+ PMF+AAS+VitE	189
	10 a 8m	DAF+ROSU 20/EZ 10+PMF+AAS+VitE	158
Recambio Valv.Ao	11 a 2m	DAF+ROSU 20/EZ 10+PMF+AAS+VitE	262
Inicio Lomitapide	12 a 4m	DAF+ROSU 20/EZ 10+PMF+AAS+VitE	231
	12 a 4m	DAF+ROSU 20/EZ 10+PMF+AAS+VitE	231

Respuesta a terapia combinada



Evolución

- ❖ Comenzó con Lomitapide hace 2 meses con una dosis de 10 mg/día y se progresó a 15 mg a los 15 días.
- ❖ El paciente ha estado asintomático hasta el momento con muy buena adherencia a la dieta con menos de 20% VCT de grasas
- ❖ Complicaciones: aumento de GOAT y GOT
- ❖ Actualmente recibe 15 mg/d de lomitapide que se ha sumado a su tratamiento habitual.
- ❖ Con la respuesta favorable se suspendió la última PMF y se encuentra en monitoreo semanal para conducta respecto a PMF.

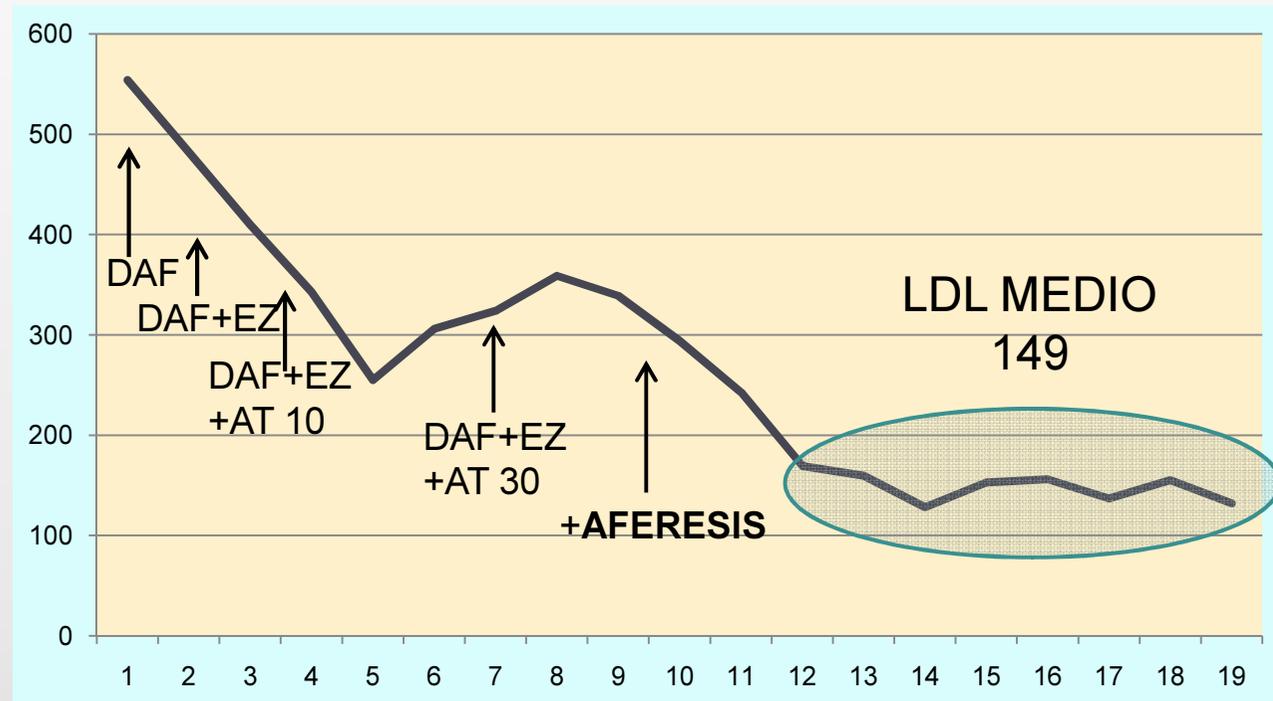


Experiencia HF Ho

- ❖ 5 pacientes con HF Homocigota se inicio terapia combinada.
- ❖ A los 5 pacientes se realizo **aféresis (310 procedimientos)**
- ❖ Actualmente se realiza en Hospital de día, a 3 pacientes donde permanecen 6 hs aprox.
- ❖ Una sola paciente presentó algunos episodios de hipotensión leve en los primeros tratamientos.
- ❖ **No se observaron complicaciones.**
- ❖ **La respuesta al tratamiento combinado ha diferido en los distintos pacientes.**

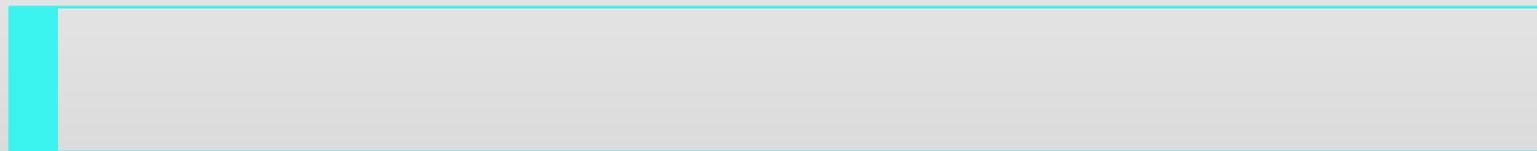
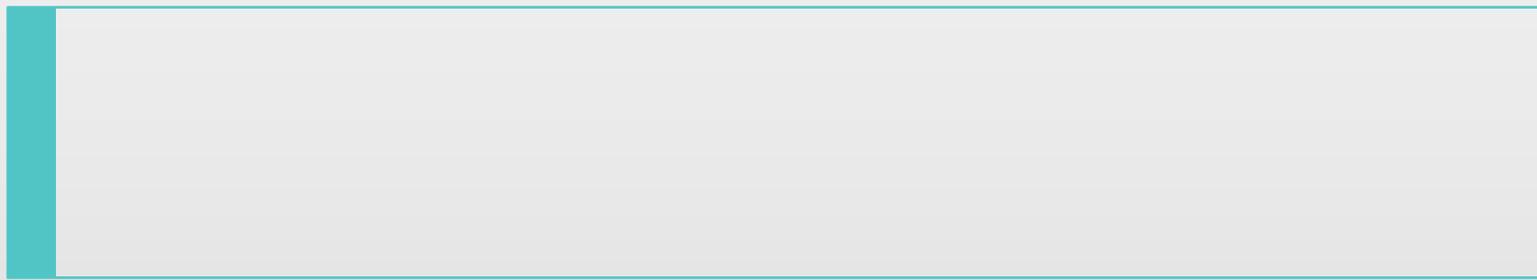


Paciente 2 con HF Ho



11 años
PMF desde 8 años cada 15 días
Muy buena tolerancia PMF





Respuesta a lomitapide en HCF Ho

Caso clínico

DAF+ ROSU20+EZ10+ PMF+ LOMITAPIDE DOSIS mg/dl	LDL mg/dl MEDIO
0	231
10	66
15	75
-	-
-	-
-	-

Paciente 3

DAF+ ATOR 40+EZ10+ PMF+ LOMITAPIDE DOSIS mg/dl	LDL mg/dl MEDIO
0	288
5	186
10	181
15	185
20	171
20	164



Conclusiones

- ❖ La FH Ho es una enfermedad muy infrecuente pero severa con alta mortalidad en las primeras décadas de la vida
- ❖ Es necesario realizar un diagnóstico temprano para poder implementar el tratamiento y mejorar el pronóstico.
- ❖ La terapia farmacológica tradicional combinada con aféresis terapéutica parece un tratamiento seguro para iniciar desde la infancia.
- ❖ Las nuevas drogas son las próximas herramientas a instrumentar para intentar mejorar el pronóstico de estos pacientes



GRACIAS!!

