

TITULO TRABAJO doblemente PREMIADO EN CONGRESO ANUAL AACC 2022 celebrado en CHICAGO:

"Diagnosis of primary hereditary dyslipidemias through the laboratory"

Premiado por la "AACC Lipoproteins and vascular diseases division", a la mejor comunicación oral.

Premiado por la "AACC Molecular pathology division", al mejor abstract.

Autor; Dr. Carlos Macías Blanco, Facultativo Análisis Clínicos, socio SANAC.

Centro de trabajo: UGC Análisis Clínicos, Hospital Reina Sofía (Córdoba)

RESUMEN

Diagnóstico de dislipemias hereditarias primarias a través del laboratorio.

La hipercolesterolemia familiar (HF) está causada por defectos genéticos que incluyen mutaciones en los genes LDLR, APOB y PCSK9. Se transmiten con forma AD con penetrancia completa y pueden presentarse:

1. En forma homocigota, donde los individuos afectados carecen de receptores para la LDL o no funcionan adecuadamente lo que provoca concentraciones muy altas de LDL (500-1000mg/dL) desde el nacimiento.
2. En forma heterocigota, la más frecuente, donde los individuos afectados tienen mutado un alelo del gen y LDL entre 190-500mg/DL

En nuestro laboratorio, disponemos de una herramienta para cribar los pacientes de alto riesgo cardiovascular: en aquellos con LDL colesterol > 250 mg/dl, se activa un comentario en el LIS, de manera que podamos diagnosticar el mayor % de casos de HF. En la actualidad, el estudio genético se realiza mediante la secuenciación masiva de un panel de 7 genes entre los que se incluyen los principales responsables de la HF, así como otras dislipemias menos frecuentes

Durante los años 2018-2021 se realizó el estudio genético de 30 pacientes con alta sospecha de dislipemia hereditaria (valores elevados de LDL colesterol). Previamente se habían descartado causas secundarias. En 12 de los pacientes el resultado genético fue negativo, es decir, no se identificaron variantes patogénicas y/o probablemente patogénicas que confirmaran la sospecha clínica. En 14 pacientes, el resultado del análisis genético fue positivo. Las variantes más frecuentemente encontradas fueron la NM_000527.5(LDLR):c.1027G>A (p.Gly343Ser) y la NM_000527.4(LDLR): c.1845+1g>c(p.Glu615fs*25), en heterocigosis. En los 4 casos restantes, el resultado del estudio genético fue no concluyente, es decir, se identificaron variantes clasificadas como Significado incierto (VOUS)

Por tanto, casi la mitad de los pacientes se diagnosticaron tempranamente de HF, la más frecuente según bibliografía. En los casos de hipercolesterolemia donde el estudio genético fue negativo, habría que valorar la posibilidad de una hipercolesterolemia primaria poligénica.

Por otro lado, aquellos pacientes con resultado genético no concluyente deberán ser evaluados con estudio de segregación alélica con el objetivo de interpretar las variantes identificadas como VOUS en su contexto familiar. Destacar el gran papel del laboratorio clínico en el diagnóstico temprano de las dislipemias hereditarias, lo cual permite un tratamiento precoz de esos pacientes, evitando la aparición de eventos cardiovasculares a lo largo de su vida; así como la identificación de familiares directos con predisposición genética.