



Reporte de Caso

Estenosis aórtica severa e hipercolesterolemia familiar

Milagros Mallma Gomez^{1,a,*}, Josafat Condori Ccallo^{1,a}, David Miranda Noé^{1,b}

Recibido: 28 de octubre 2021.
Aceptado: 16 de diciembre 2021.

Filiación de los autores

¹ Servicio de Cardiología Clínica, Instituto Nacional Cardiovascular INCOR. Lima, Perú.

^a Residente de Cardiología.

^b Cardiólogo clínico.

***Correspondencia**

Milagros Yanina Mallma Gómez.
Jirón Coronel Zegarra 417, Jesús María, Lima Perú.
964401812

Correo

mmallmagomez@gmail.com

Fuente de financiamiento

Autofinanciado.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Citar como:

Mallma Gómez M, Condori Ccallo J, Miranda Noé D. Estenosis aórtica severa e hipercolesterolemia familiar. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2021;2(4):268-273. doi: 10.47487/apcyccv.v2i4.166.

RESUMEN

La hipercolesterolemia familiar homocigota (HFH) es una enfermedad infrecuente y potencialmente mortal que se puede manifestar como enfermedad coronaria o estenosis aórtica severa antes de los 20 años de edad. Presentamos el caso de un adolescente de sexo masculino que fue hospitalizado con diagnóstico clínico de HFH y estenosis aórtica severa. Se le realizó cirugía de reemplazo de válvula aórtica con prótesis mecánica y ampliación de anillo, y se implantaron dos baipases aortocoronarios debido a una complicación intraoperatoria. El paciente evolucionó favorablemente y fue dado de alta con terapia combinada con estatinas de alta intensidad y ezetimibe.

Palabras clave: Hipercolesterolemia familiar; Xantoma; Estenosis de la válvula aórtica (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Severe aortic stenosis and familial hypercholesterolemia

Homozygous familial hypercholesterolemia (HFH) is a rare and life-threatening disease that can manifest as coronary artery disease or severe aortic stenosis before twenties. We present the case of a male adolescent who was hospitalized with a clinical diagnosis of HFH and severe aortic stenosis. He underwent aortic valve replacement with mechanical prosthesis and aortic annulus enlargement, and two aortocoronary bypasses were implanted due to an intraoperative complication. The patient evolved favourably and was discharged with combination therapy with high-intensity statins and ezetimibe.

Keywords: Familial hypercholesterolemia; Xanthomatosis; Aortic valve stenosis (source: MeSH NLM).

Introducción

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno genético infrecuente caracterizado por muy altos niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) desde el nacimiento, como resultado de diversas mutaciones en genes relacionados con el metabolismo de cLDL, especialmente en aquellos vinculados con la codificación de su receptor⁽¹⁾. Como consecuencia de ello, en pacientes sin tratamiento hipolipemiente de alta intensidad, se desarrolla aterosclerosis coronaria, estenosis aórtica y muerte prematura, incluso antes de la tercera década de la vida^(2,3). El compromiso cardíaco es más grave en el tipo homocigoto de la enfermedad, ya que la aterosclerosis acelerada conduce a anomalías de la raíz aórtica produciendo estenosis severa de la válvula aórtica antes de los 20 años, es así que la cirugía conlleva un alto riesgo, incluso en centros de alta complejidad⁽⁴⁾.

La causa más frecuente de estenosis aórtica durante la infancia y la adolescencia es la producida por la válvula aórtica bicúspide. Otras causas menos frecuente son la atresia valvular aórtica; la estenosis aórtica supraavicular en el síndrome de Williams-Beuren, y la estenosis subaórtica por un anillo o membrana fibrosa en el tracto de salida del ventrículo izquierdo^(5,6). En este reporte describimos un caso poco frecuente de estenosis aórtica en un paciente joven.

Reporte de caso

Paciente de sexo masculino de 15 años de edad, con historia de presencia de xantomas en manos y muñecas desde los 2 años, por lo que fue conducido a evaluación médica; se le realizaron exámenes de laboratorio que mostraron marcada elevación de cLDL. A los 7 años presentó aumento de xantomas en el resto del cuerpo, se realizó un perfil lipídico que mostró colesterol total 932 mg/dL, cHDL 27 mg/dL, cLDL 885 mg/dL, cVLDL 20 mg/dL, y triglicéridos 99 mg/dL. Ante estos hallazgos se le prescribió atorvastatina 10 mg al día que consumió de manera irregular. Presenta antecedentes familiares de hipercolesterolemia por parte de padre y el abuelo. Su padre presentó infarto de miocardio a los 47 años de edad.

Refería historia de angina progresiva de dos años de evolución, y disnea a pequeños esfuerzos en los últimos seis meses. Fue referido de un policlínico local porque se le encontró perfil lipídico con elevación de cLDL en 691 mg/dL, y en ecocardiografía transtorácica mostró estenosis e insuficiencia aórtica severa.

Acudió a consultorio externo del Instituto Nacional Cardiovascular INCOR, donde se decide su hospitalización para completar evaluación y manejo terapéutico. Al examen físico, se evidenció presencia de xantomas cutáneos y tendinosos,

xantelasma y arco corneal (**Figura 1**); en el aparato cardiovascular se auscultó soplo sistólico en foco aórtico III/VI irradiado al cuello; ausencia de ingurgitación y reflujo hepatoyugular. La ecocardiografía transtorácica mostró una válvula aórtica trivalva con engrosamiento y calcificación de sus velos; insuficiencia más estenosis severa con velocidad máxima 6,18 m/s; gradiente medio 105 mmHg, y área valvular 0,37 cm² (**Figura 2**). En el electrocardiograma de doce derivadas se observó hipertrofia ventricular izquierda con signos de sobrecarga sistólica (**Figura 3**), la ecografía Doppler de carótidas mostró placa fibrosa con obstrucción del 30% de la luz de arteria carótida interna derecha. Los exámenes de laboratorio destacaron el perfil lipídico con colesterol total 649 mg/dL; cLDL 561,5 mg/dL; cVLDL 67,5 mg/dL; triglicéridos 162,2 mg/dL; cHDL 20,1 mg/dL; apolipoproteína B: 328 mg/dL; lipoproteína (a) 36,6 mg/dL, y proteína C reactiva ultrasensible 10,5 mg/dL.

Para descartar enfermedad de las arterias coronarias, debido a los niveles muy elevados de cLDL, se realizó cateterismo cardíaco derecho e izquierdo, pero no se encontró estenosis coronarias significativas. Durante la hospitalización cursó con dos episodios de dolor torácico opresivo de intensidad 6/10 y duración menor a 5 min; el control del electrocardiograma no mostró cambios significativos, y las troponinas y CPK-MB se encontraban dentro de límites normales. La angiotomografía de aorta evidenció válvula aórtica trivalva con engrosamiento y calcificación de sus velos; hipoplasia de raíz aórtica y aorta ascendente, con los menores diámetros a nivel de la unión sino tubular de 15 x 14,5 mm y senos de Valsalva de 18,5 x 17,5 x 18,5mm (**Figura 4**). Se realizó junta médica donde se decidió el reemplazo de la válvula aórtica con ampliación de anillo.

Ingresó a sala de operaciones y se le realizó el reemplazo de la válvula aórtica con prótesis mecánica de 23 mm y ampliación de raíz aórtica con parche de pericardio bovino. Como complicación quirúrgica, presentó arritmia ventricular recurrente e hipotensión sostenida con requerimiento de descargas de 50 Joules y reingreso a circulación extracorpórea para estabilización; además, se evidenció trastorno de motilidad de la pared anterior por probable isquemia secundaria a embolia hacia arterias coronarias, por ello se decide revascularización miocárdica con puente venoso a arteria descendente anterior y puente venoso a ramo marginal. Se envió muestra de velos de válvula aórtica para el estudio anatomopatológico quienes informaron velos de válvula con degeneración mixoide, calcificación distrófica nodular y numerosos macrófagos con citoplasma espumoso (**Figura 5**). En el posoperatorio se reinició el tratamiento con estatina de alta intensidad y ezetimibe, además de anticoagulación oral con warfarina. Fue dado de alta y continúa seguimiento ambulatorio, encontrándose asintomático y con control periódico de perfil lipídico.



Figura 1. A: arco corneal y xantelasmas. B: xantomas cutáneos en mano. C: xantomas tendinosos en codo

Discusión

La prevalencia de la hipercolesterolemia familiar heterocigota se estima en la población adulta en 1/303 personas y es veinte veces mayor en quienes desarrollan enfermedad cardiovascular prematura ^(7,8) mientras que el tipo homocigota afecta tradicionalmente a 1/1 millón de personas, aunque en recientes reportes se consigna una prevalencia de 1/160 000 - 300 000 personas ⁽⁹⁾. Afecta especialmente las arterias coronarias, válvula aórtica y arterias carótidas. El tipo homocigota se manifiesta desde los primeros años de vida con aparición de xantomas antes de los 10 años de edad, y síntomas cardiovasculares debido a estenosis o insuficiencia aórtica, además de estenosis de arterias coronarias ⁽¹⁾.

El diagnóstico de HFH se puede realizar en función de criterios genéticos y/o clínicos ⁽⁹⁾. En nuestro caso, el diagnóstico se realizó clínicamente a partir de los niveles de cLDL y los hallazgos del examen físico. De acuerdo con guías actuales, el diagnóstico puede realizarse ante niveles de cLDL \geq 500 mg/dL

sin tratamiento, o \geq 300 mg/dL con tratamiento, y la presencia de xantomas cutáneos y/o tendinosos antes de los 10 años de edad; además, la presencia de arco corneal refuerza el diagnóstico ⁽¹⁰⁾. Adicionalmente a su contribución diagnóstica, los estudios genéticos tienen implicancia pronóstica, su positividad se relaciona con la intensificación y adherencia del paciente al tratamiento; sin embargo, su disponibilidad limita la utilización ^(1,11). Las mutaciones genéticas más frecuentes, responsables de la enfermedad, son las que afectan la codificación del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), la apolipoproteína B (APOB) y la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9); la primera de ellas suele ser responsable de más del 95% de los casos ^(10,12).

La aterosclerosis en el tipo homocigota afecta la raíz aórtica y la válvula; las altas concentraciones de colesterol sérico desde temprana edad producen infiltración de lípidos en la raíz aórtica, lo que conlleva al desarrollo de estenosis aórtica supraválvular y valvular; además, se puede asociar calcificación de la aorta lo cual dificulta la cirugía. Por ello

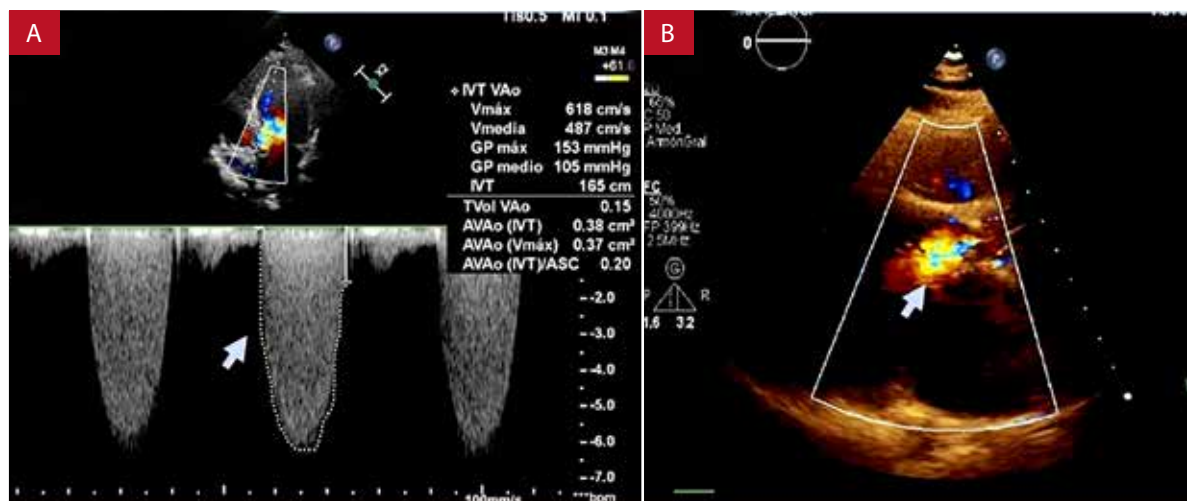


Figura 2. Ecocardiografía transtorácica **A:** vista apical de cinco cámaras, la flecha indica el doppler continuo con estenosis aórtica severa. **B:** vista paraesternal en eje largo, la flecha indica insuficiencia aórtica severa.

se recomienda una angiotomografía para evaluar la válvula aórtica y las arterias coronarias y, dependiendo de los hallazgos, una angiografía invasiva (2). Aunque el paciente no presentó elevación marcada de lipoproteína (a), esta ha mostrado asociación con mayor probabilidad de desarrollar de estenosis aórtica (13).

Las opciones de tratamiento son variadas, y los objetivos terapéuticos actualmente recomendados son LDLc <100 mg/dL para adultos heterocigotos u homocigotos o <70 mg/dL en cardiopatía coronaria o diabetes, y en niños <135 mg/dL (2,9). Se recomienda como tratamiento de primera línea a las estatinas, ezetimiba, y los anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9, en pacientes con actividad residual del receptor de cLDL; con la triple terapia se alcanza objetivos en la mayoría de sujetos heterocigotos, pero en el tipo homocigota puede ser necesario agregar lomitapida con o sin aféresis de cLDL, tratamiento

no disponible en nuestro medio (10). En base a la disminución absoluta de LDLc se ha demostrado la reducción el riesgo de eventos cardíacos y muerte cardiovascular (14).

Cuando se desarrolla estenosis aórtica sintomática se recomienda el reemplazo de la válvula aórtica para prolongar la supervivencia, aunque solo se han reportado algunos casos, es una cirugía compleja porque el estrechamiento del anillo aórtico, la aterosclerosis y la calcificación de la aorta ascendente dificultan la implantación adecuada de la válvula, incluso requieren ampliación del anillo o reemplazo completo de la raíz (15,16). En cuanto al seguimiento después de la cirugía de reemplazo de la válvula aórtica, no se cuenta con información de la evolución a largo plazo (17). Fahed *et al.* estudiaron una serie de 33 pacientes con diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar homocigota en terapia de aféresis de cLDL para determinar el

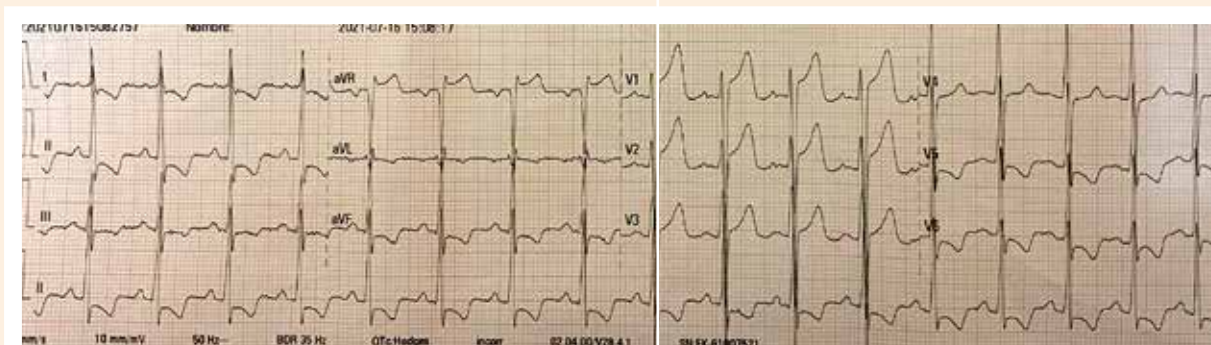


Figura 3. Electrocardiograma de doce derivadas: ritmo sinusal, frecuencia cardíaca de 98 lpm, eje cardíaco +60°, QRS 80 ms, hipertrofia de ventrículo izquierdo con signos de sobrecarga sistólica.

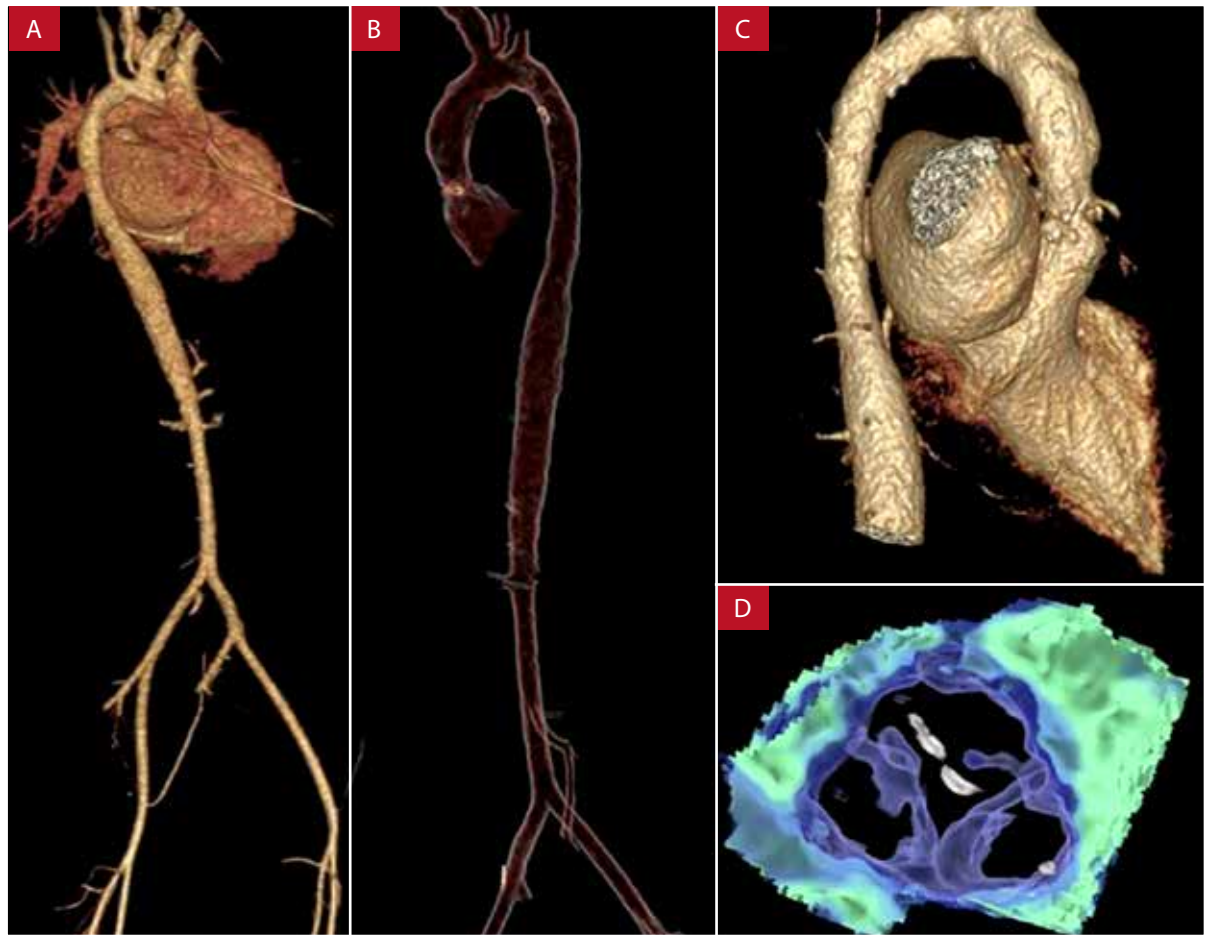


Figura 4. A, B y C: reconstrucción tridimensional por angiotomografía de la aorta. Se observa hipoplasia de la raíz aórtica y aorta ascendente, con los menores diámetros a nivel de la unión sinotubular y senos de Valsalva. **D:** reconstrucción de la válvula aórtica con engrosamiento y calcificación de sus velos.

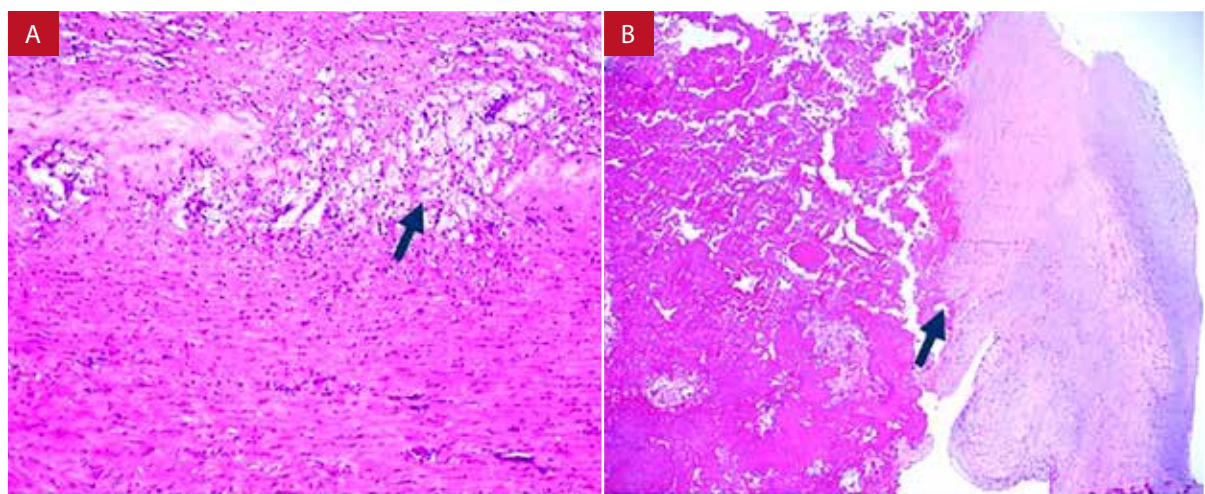


Figura 5. A: microfotografía que revela hiperplasia fibrointimal con presencia de numerosos macrófagos con citoplasma espumoso (estria grasa). **B:** microfotografía a bajo aumento que muestra velo de válvula aórtica con degeneración mixoide y calcificación distrófica nodular.

compromiso valvular y encontraron que 21 (64%) de ellos tenían enfermedad valvular subclínica por ecocardiografía, la mayoría aórtica; adicionalmente, 6 (18%) presentaron compromiso valvular mitral. Estos hallazgos tienen importante implicancia clínica para el manejo y seguimiento de este tipo de pacientes ⁽¹⁸⁾.

En conclusión, el paciente que presentamos fue sometido a reemplazo valvular aórtico e inició terapia hipolipemiente combinada con estatinas de alta intensidad y ezetimibe; sin embargo, es esperable que no se alcancen los objetivos terapéuticos planteados, y la falta de otras opciones de tratamiento en el país

como los inhibidores de PCSK9 y la aféresis de cLDL, constituyen la principal limitante del tratamiento. Con el reporte de este caso generamos un llamado de atención para el diagnóstico precoz de esta enfermedad potencialmente letal, de tal forma que la instalación del manejo temprano farmacológico y no farmacológico logre modificar la historia natural de la enfermedad.

Contribuciones de los autores

Todos los autores participaron en la elaboración, redacción y corrección del manuscrito.

Referencias bibliográficas

- Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1935-47.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37.
- Alonso R, Díaz-Díaz JL, Arrieta F, Fuentes-Jiménez F, de Andrés R, Saenz P, et al. Clinical and molecular characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients: Insights from SAFEHEART registry. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):953-61.
- Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2015;47(1):56-65.
- Zaidi M, Premkumar G, Naqvi R, Khashkusha A, Aslam Z, Ali A, et al. Aortic valve surgery: management and outcomes in the paediatric population. *Eur J Pediatr*. 2021;180(10):3129-39.
- Niaz T, Fernandes SM, Sanders SP, Michelena H, Hagler DJ. Clinical history and management of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(4):425-33.
- Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742-59.
- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553-66.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
- Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF). *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27(2):80-96.
- Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-80.
- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of Disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Rev Cardiol*. 2007;4(4):214-25.
- Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis*. 2019;291:62-70.
- Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018;277:483-92.
- Sato H, Yoshikai M, Ikeda K, Mukae Y. Surgical treatment of valvular and supravalvular aortic stenosis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(2):98-100.
- Saito S, Usui A, Akita T, Ueda Y. Surgery for calcific aortic root stenosis in homozygous familial hypercholesterolemia. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006;29(1):114-6.
- Nemati MH. Aortic stenosis five years after coronary artery bypass grafting in a young patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Heart Valve Dis*. 2009;18(1):125-7.
- Fahed AC, Shibbani K, Andary RR, Arabi MT, Habib RH, Nguyen DD, et al. Premature Valvular Heart Disease in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Cholesterol*. 2017;2017:e3685265.