



# Portuguese experience on cascade screening of index patients with FH

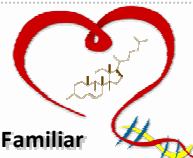
A.M. Medeiros<sup>1,2</sup>, A.C. Alves<sup>1,2</sup>, F. Leitão<sup>1</sup>, M. Bourbon<sup>1,2</sup>

em nome dos investigadores do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar

1- Unidade de I&D, Grupo de Investigação Cardiovascular, Departamento de Promoção da Saúde e Doenças Crónicas,  
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

2- Center for Biodiversity, Functional & Integrative Genomics (BioFIG)

Email: [mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt](mailto:mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt)





## Introdução

### Hipercolesterolemia Familiar (FH)

- Doença Autossómica Dominante → **filhos de doentes com FH têm uma probabilidade de 50% de herdar a doença**
- Colesterol elevado desde o nascimento → **elevado risco cardiovascular**
- Genes associados: **LDLR (50-80%), APOB (1-5%) e PCSK9 (1-3%)**

#### **HETEROZIGOTIA**

(Frequência 1:500 - **20 000 Portugueses**)

Colesterol Total >300 mg/dL

Deposição de colesterol nas artérias e tendões (xantomas 30-40 anos)

Doença cardiovascular prematura ( <50 anos e <60 anos)

História familiar de DCV prematura e/ou de hipercolesterolemia em todas as gerações

#### **HOMOZIGOTIA**

(Frequência 1:1 000 000)

Colesterol Total >800 mg/dL

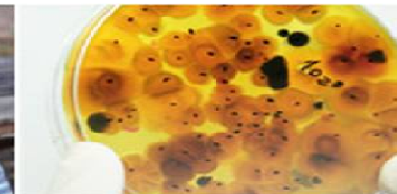
Deposição de colesterol nas artérias e tendões (xantomas 0-10 anos)

Doença cardiovascular prematura ( < 0-10 anos)

História familiar de DCV prematura e/ou de hipercolesterolemia em todas as gerações

#### Objetivo do Estudo

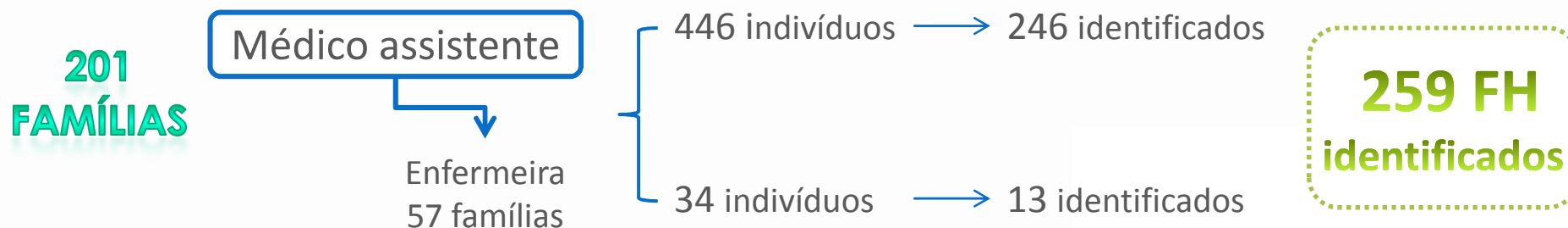
Realização de *cascade screening* nos familiares dos casos-índice identificados no Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (EPHF), para identificar um maior número de indivíduos com FH contribuindo para a prevenção cardiovascular nos casos identificados.



## Métodos

Após solicitação dos investigadores do EPHF as 201 famílias identificadas com FH foram contactadas pelo médico assistente. Em alguns casos (57 famílias) este contacto foi realizado com a colaboração de uma enfermeira de investigação. No total de 480 indivíduos que deu o seu consentimento para este estudo foi realizada uma colheita de sangue. A determinação dos parâmetros bioquímicos foi realizada por um método automatizado com determinação de Colesterol Total, c-LDL, c-HDL, Triglicéridos, ApoB, ApoAI, Lp(a). O estudo molecular envolveu a pesquisa da mutação em causa utilizando as metodologias de PCR e sequenciação automática ou MLPA.

## Resultados





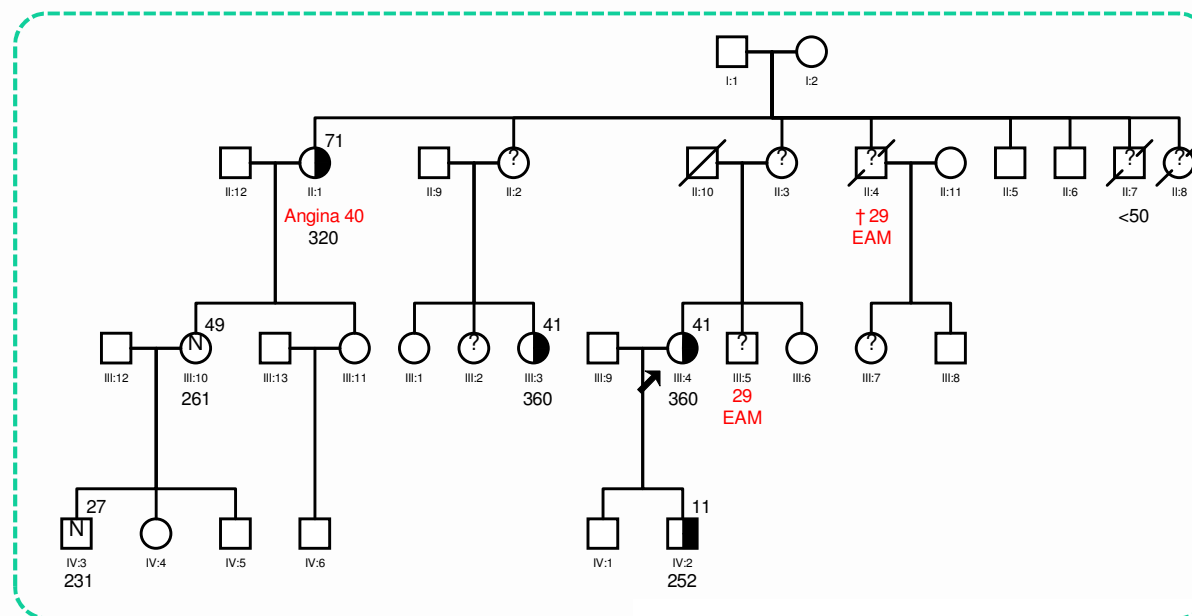


## Resultados

Maior **dificuldade** encontrada neste estudo  
**Adesão dos familiares**  
mesmo sabendo que poderiam obter um  
obteriam um diagnóstico confirmatório  
(gratuito) para uma doença com elevado risco  
cardiovascular.

### Principais razões :

- a distancia geográfica do INSA ou respetivo Hospital foram muitas vezes indicados como fatores de rejeição.
- a disponibilidade da colheita ser realizada em casa por uma enfermeira de investigação foi observada com desconfiança.
- elevado numero de familiares que vivem fora do país.
- simplesmente não estão interessadas em saber o diagnóstico da doença existente na família.



**Fig3.** Árvore genealógica de uma família identificada geneticamente com FH onde existe presença de doença cardiovascular prematura (EAM aos 29 anos). A identificação do casos-índice levou à identificação de apenas 3 novos casos com FH.



## Discussão

**A identificação de doentes com FH, segundo *guidelines* internacionais\* deve ser realizada através de:**

- Identificação clínica segundo critérios estabelecidos (Simon Broome, MedPed)
- Confirmação por estudo genético
  - Diagnóstico correto**  
fundamentando a instituição de terapêutica farmacológica adequada.  
(Aconselhado a partir dos 10 anos de idade pela NICE clinical guideline 2008\*)
  - Identificação precoce de familiares com FH**  
permitindo a sua orientação terapêutica e consequente redução do risco cardiovascular.

• As análises de custo-efetividade realizadas noutros países para a Hipercolesterolemia Familiar, referem que o *cascade screening* de familiares é um **método mais custo-efetivo** para identificar doentes com esta doença (Nherera *et al*, Heart 2011).

• O *cascade screening* realizado nos familiares de doentes com FH revelou-se um **método rápido e económico** para a identificação de indivíduos com FH.

**Pesquisa apenas da mutação presente no casos-índice** vs estudo molecular dos genes APOB, LDLR, PCSK9.

\*Familial Hypercholesterolaemia: identification and management of familial hypercholesterolaemia. **NICE clinical guideline 71.**



## Conclusão

- O método de *cascade screening* é o método mais custo-efetivo para identificar doentes com FH.
- Os doentes com FH possuem um elevado risco cardiovascular mas a sua identificação precoce poderá impedir o desenvolvimento de DCV prematura se foram adotados estilos de vida saudáveis e aplicadas medidas terapêuticas adequadas.
- É necessário desenvolver alternativas de modo a aumentar a adesão dos familiares ao método de *cascade screening*.

### Equipa de colaboradores clínicos:

Dra. Henedina Antunes, Serviço de Pediatria, Hospital de São Marcos, Braga;  
Dra. Goreti Lobarinhas, Serv. Pediatria, Hosp. Sta Maria Menor, E.P.E., Barcelos;  
Dra. Helena Mansilha, Srv. Pediatria, Hosp. Maria Pia, Porto;  
Dra. Natalina Miguel, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, E.P.E., Vila Real;  
Prof. António Guerra, Serv. de Pediatria, Hosp. de S. João, E.P.E., Porto;  
Dra. Elisabete Martins/ Dra. Ana Sofia Correia, Serv. Cardiologia, Hosp. S. João, Porto;  
Dr. António Furtado, Serv. de Med. Interna, Hosp. Pedro Hispano, Matosinhos;  
Prof. José Manuel Silva, Serv. de Med. Interna, HUC, Hosp. Pediátrico Coimbra, Coimbra;  
Dra. Paula Martins, Serv. Cardiologia Pediátrica, Hosp. Pediátrico Coimbra, Coimbra;  
Dr. Lina Cardoso Ramos, Serv. Genética, Hosp. Pediátrico, Coimbra;  
Dr. Paula Garcia, Unid. Doenças Metabólicas, Hosp. Pediátrico, Coimbra;  
Dr. António Cruz, Serv. Pediatria, Hosp. Sto André, Leiria;  
Dra. Isabel Cordeiro, Serv. Genética, Hosp. de Santa Maria, E.P.E., Lisboa;  
Dra. Ana Gaspar, Serv. Pediatria, Hosp. de Santa Maria, E.P.E., Lisboa;  
Prof. Graça Morais, Dept. de Bioquímica, Fac. de Ciências Médicas, UNL, Lisboa;  
Prof. Heloísa Santos, Fundação Professor Fernando de Pádua, Lisboa;  
Dr. Pedro Marques da Silva, Serv. de Med. Interna, Hosp. de Santa Marta, E.P.E, Lisboa;  
Dr. Miguel Toscano Rico, Serv. Medicina Interna, H. Sta Marta,  
Dr. Isabel Gaspar, Serv. de Medicina, Hosp. de Egas Moniz, Lisboa;  
Dr. João Sequeira Duarte, Serv. De Endocrinologia, Hosp. de Egas Moniz, Lisboa;  
Dra. Leonor Sassetti, Unid. De Adolescentes, Hosp. D. Estefânia, Lisboa;  
Dra. Sílvia Sequeira, Serv. Doenças Metabólicas, Hosp. D. Estefânia, Lisboa;  
Dra. Piedade Sande Lemos, Serv. Pediatria, Hosp. Amadora Sintra, Amadora;  
Dra. Renata Rossi, Serv. Cardiologia Pediátrica, Hosp. Sta. Cruz, Carnaxide;  
Dr. Miguel Mendes, Serv. Cardiologia, Hops. Sta. Cruz, Carnaxide;  
Dra. Margarida Bruges, Serv. Nefrologia, Hosp. Sta. Cruz, Carnaxide;  
Dr. Mário Amaro, Serv. Medicina Interna, Hospital Garcia da Orta, Almada;  
Dra. Quitéria Rato, Serv. de Cardiologia, CHS, Hosp. de São Bernardo, Setúbal;  
Dra. M<sup>ª</sup> Luísa Gonçalves, Serv. Medicina Interna, Hosp. Litoral Alentejano, Santiago do Cacém  
Dr. Fernando Simões, Serv. Pediatria, Hosp. Litoral Alentejano, Santiago do Cacém.  
Dra. Isabel Azevedo, Serv. de Med. Interna I, Hosp. Dos Marmeleiros, Funchal.  
Dr. João Anselmo,, Serv. Endocrinologia, Hospital Divino Espirito Santo, Ponta Delgada.