



Estudo português de hipercolesterolemia familiar: 15 anos

Ana Catarina Alves, Ana Margarida Medeiros, Mafalda Bourbon, em nome dos investigadores do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar

mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt

Unidade de Investigação e Desenvolvimento. Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, INSA.

Introdução

A hipercolesterolemia familiar (FH) é uma das patologias monogénicas mais comuns associada ao aumento do risco cardiovascular, tendo sido a primeira patologia genética do metabolismo lipídico a ser caracterizada molecularmente (1). A FH tem uma frequência de 1/500 na maioria das populações europeias (1, 2). Em Portugal estima-se que existam cerca de 20.000 casos de FH.

A FH é caracterizada clinicamente por um aumento dos níveis de colesterol no plasma, conduzindo à sua acumulação principalmente nos tendões (xantomas tendinosos) e nas artérias (ateromas) (3). Devido à acumulação de lípidos nas artérias estes indivíduos desenvolvem aterosclerose muito cedo, tendo eventos cardiovasculares prematuramente (3). Geneticamente esta patologia caracteriza-se por mutações em três genes: gene do recetor das lipoproteínas de baixa densidade (LDLR), gene da apolipoproteína B (APOB) e gene da pró-proteína convertase subtilisina/ kexina tipo 9 (PCSK9). Embora seja possível identificar os doentes com FH clinicamente o diagnóstico correto só pode ser obtido através do estudo molecular (4, 5). Sabe-se que a identificação precoce da FH leva à implementação atempada de aconselhamento e tratamento adequado, minimizando o risco de eventos cardiovasculares, podendo mesmo levar à regressão da placa aterosclerótica (6). O diagnóstico molecular da FH permite a correta identificação da patologia e fundamenta a instituição de terapêutica farmacológica mais agressiva e/ou precoce, com a consequente redução do risco cardiovascular nos indivíduos afetados.

Objetivos

O Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (EPHF) tem como objetivo principal a realização de um estudo epidemiológico para a determinação da prevalência e distribuição da Hipercolesterolemia Familiar em Portugal, tendo implementado o estudo molecular desta patologia; pretende também contribuir para a melhor compreensão da fisiopatologia da doença cardiovascular nestes indivíduos, com o intuito de melhorar o seu prognóstico (7).

Material e métodos

Em 1999, quando o EPHF deu os seus primeiros passos, muito pouco ou nada se sabia sobre a Hipercolesterolemia Familiar em Portugal. Desde então o EPHF recebeu para a realização do estudo molecular da FH, 702 casos índice e mais de 1000 familiares, recrutados por 64 médicos de Portugal continental e ilhas (Figura 1).

O estudo molecular é realizado em 3 fases. Fase I: Identificação de mutações no gene LDLR e em 2 fragmentos contendo parte dos exões 26 e 29 do gene APOB. Fase II: Pesquisa de grandes rearranjos no gene LDLR por MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). Fase III: Pesquisa de mutações no gene PCSK9. A pesquisa de mutações nestes genes é realizada através das metodologias de PCR (*Polimerase Chain Reaction*) e sequenciação automática das regiões amplificadas.

Resultados

O estudo molecular identificou até à data 253 famílias com FH representando um total de 640 indivíduos com FH, que se encontram de momento a receber aconselhamento e tratamento de acordo com a sua condição (8).

No EPHF foram identificadas 133 alterações diferentes nos três genes associados à FH, encontrando-se as 10 mutações mais comuns representadas no Gráfico 1. Em 47% dos casos estudados foi encontrada uma destas 10 mutações e 25% dos doentes estudados apresentam uma mutação única. Esta grande heterogeneidade de mutações dificulta o teste molecular mas este já é possível e as novas tecnologias de sequenciação irão facilitar a sua implementação em larga escala.

Figura 1: Mapa de Portugal com a localização geográfica dos diferentes centros colaboradores do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (atualizado em 2012).

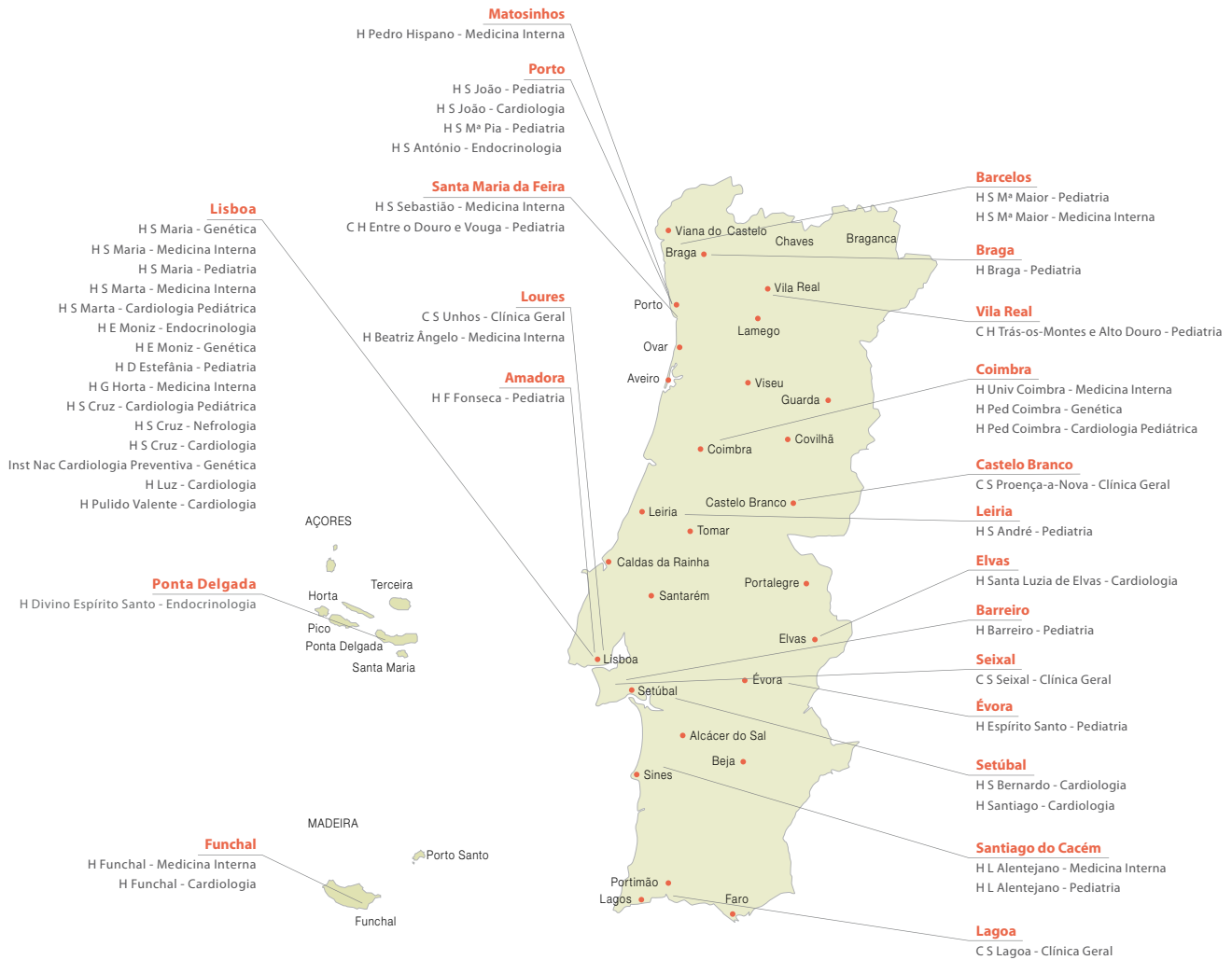


Gráfico 1: Mutações mais comuns na população portuguesa associadas à FH.

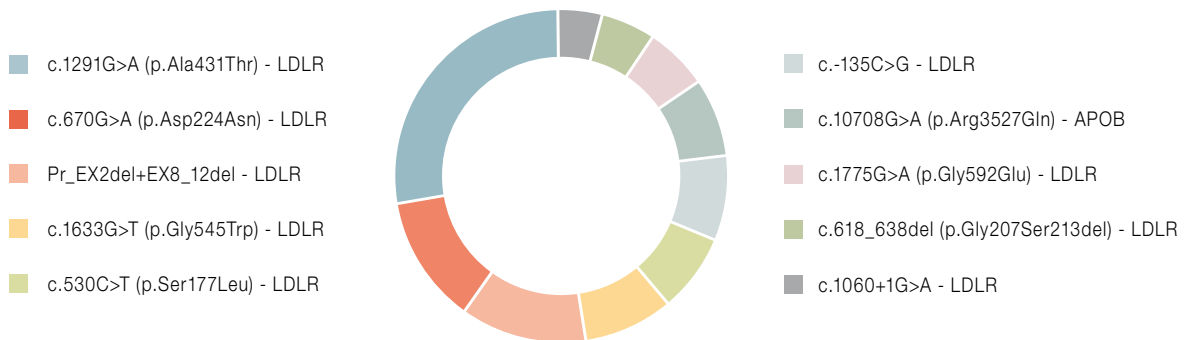
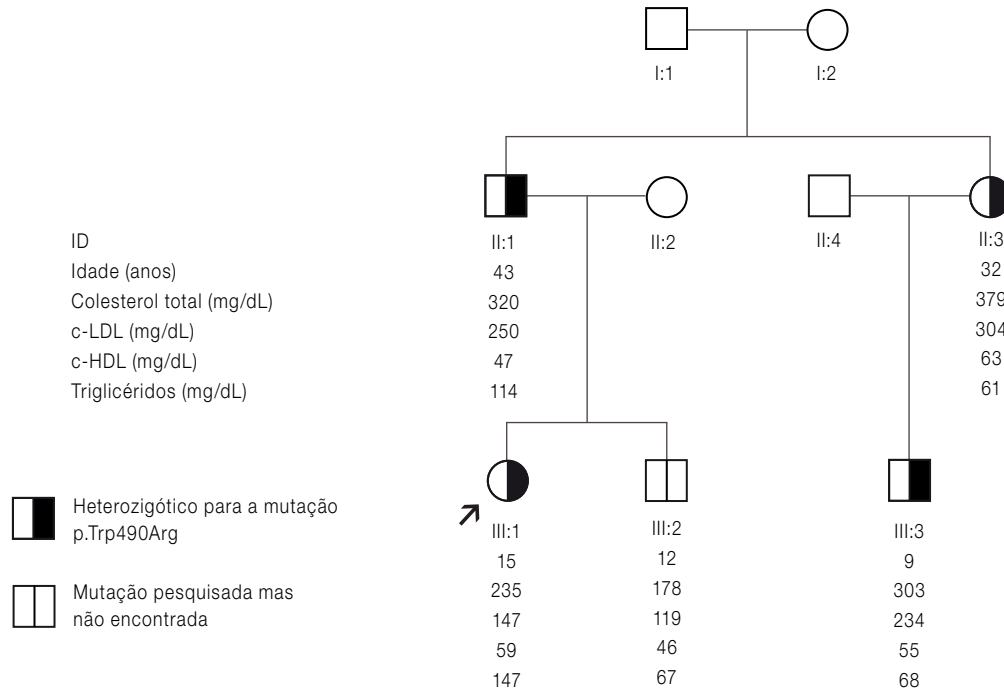


Figura 2: ↓ Árvore genológica de uma família com uma mutação no gene LDLR.



Os **círculos** representam indivíduos do sexo feminino e os **quadrados** do sexo masculino. A **seta** indica o caso index. A idade em anos, os valores de colesterol total, c-LDL, c-HDL e triglicéridos em mg/dL estão apresentados **por baixo dos símbolos**.

Na **Figura 2** ilustra-se uma família onde foi identificada a mutação p.Trp490Arg. Esta mutação foi caracterizada funcionalmente o que revelou que, em indivíduos com esta alteração, os recetores das LDL têm só 5% de atividade, sendo desta forma esta mutação a causa da hipercolesterolemia apresentada por esta família.

_Conclusões

Apesar de todos os esforços desenvolvidos nos últimos 15 anos, o EPHF só conseguiu identificar até à data 3,2% dos 20.000 portugueses que se calcula terem Hipercolesterolemia Familiar encontrando-se esta sub-diagnosticada no nosso País, existindo ainda um longo percurso a percorrer.

O diagnóstico correto da FH é possível e existe tratamento eficaz, reduzindo desta forma o risco cardiovascular destes indivíduos. Identificar e tratar precocemente estas pessoas representa salvar vidas. É necessário o envolvimento de todos os profissionais de saúde para a deteção precoce destes indivíduos para podermos contribuir para a redução da mortalidade por doença cardiovascular no nosso País.

Referências bibliográficas:

- (1) Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232(4746):34-47.
- (2) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a. [LINK](#)
- (3) Marks D, Thorogood M, Neil HA, et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1-14. Review.
- (4) Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(4):214-25. Review.
- (5) Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(4):431-8.
- (6) Bourbon M, Rato Q; Investigadores do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar. *Rev Port Cardiol*. 2006;25(11):999-1013. [LINK](#)
- (7) National Collaborating Centre for Primary Care. Identification and Management of Familial Hypercholesterolaemia (FH). London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008. (NICE Clinical Guidelines, 71). [LINK](#)
- (8) European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818. [LINK](#)