

_Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (1999-2021): relação fenótipo-genótipo

Portuguese Familial Hypercholesterolemia Study (1999-2021): phenotype-genotype characterization

Ana Margarida Medeiros^{1,2}, Ana Catarina Alves^{1,2}, Joana Rita Chora^{1,2}, Beatriz Miranda^{1,2}, Mafalda Bourbon^{1,2}; em nome dos investigadores do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar

mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt

(1) Unidade de I&D. Grupo de Investigação Cardiovascular. Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal;

(2) Biosystems & Integrative Sciences Institute. Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

_Resumo

A Hipercolesterolemia Familiar (FH) é uma condição genética comum do metabolismo dos lípidos, que se encontra subdiagnosticada. Existem três genes primários associados à FH (*LDLR*, *APOB* e *PCSK9*) e 5 genes fenocópias (*LDLRAP1*, *LIPA*, *ABCG5*, *ABCG8* e *APOE*), que conferem um fenótipo semelhante à FH. Neste trabalho pretende-se apresentar a relação fenótipo-genótipo dos indivíduos com critérios clínicos de FH referenciados ao Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar. Até ao fim de 2021 foram estudados molecularmente 1005 indivíduos com critérios clínicos de FH. Destes, foram confirmados geneticamente com FH (FH positivos), 417 casos-index (408 heterozigotos e 9 homozigotos). Com os estudos familiares identificaram-se adicionalmente 581 heterozigotos e 2 homozigotos. De entre os FH positivos, os casos-index com variantes de alelo nulo apresentam um fenótipo mais severo do que os casos-index com variantes de alelo defeituoso. Cerca de 1% dos casos-index foram diagnosticados com outras causas monogénicas. Dos FH negativos, 34% apresenta hiper-Lp(a), 18% tem uma hipercolesterolemia de causa poligénica e 1% possui uma variante patogénica em heterozigotia nos genes fenocópias da FH. As diferentes causas genéticas contribuem para uma variedade de fenótipos que requerem diferentes formas de gestão da doença, terapias específicas e têm implicações na estratificação do risco cardiovascular e no rastreio dos familiares, sendo por esta razão essencial que seja identificada a etiologia da hipercolesterolemia o mais precocemente possível para melhorar o prognóstico dos indivíduos com FH.

_Abstract

*Familial Hypercholesterolemia (FH) is a common genetic condition of lipid metabolism that is underdiagnosed. There are three primary genes associated with FH (*LDLR*, *APOB* and *PCSK9*) and 5 phenocopy genes (*LDLRAP1*, *LIPA*, *ABCG5*, *ABCG8* and *APOE*), which confer a phenotype FH-like. In this work, we present the phenotype - genotype characterization of individuals with clinical criteria of FH referred to the Portuguese FH Study. Until the end of 2021, 1005 individuals with clinical diagnosis of FH were molecularly studied. Of these, 417 index cases (408 heterozygotes and 9 homozygotes) were genetically confirmed with FH (FH positive). Cascade screening also identi-*

fied 581 heterozygotes and 2 homozygotes. Among the FH positives, the index cases with null allele variants show a more severe phenotype than the index cases with defective allele variants. About 1% of the index cases were diagnosed with other monogenic causes. Of the FH negatives, 34% have hyper-Lp(a), 18% have a polygenic hypercholesterolemia and 1% have a pathogenic variant in heterozygosity in a FH phenocopy genes. The different genetic causes contribute to a variety of phenotypes that require different forms of disease management, specific therapies and have implications for cardiovascular risk stratification and family screening. Therefore, it is essential that the etiology of hypercholesterolemia is identified as early as possible to improve the prognosis of individuals with FH.

_Introdução

A Hipercolesterolemia Familiar (FH) é uma condição genética do metabolismo dos lípidos associada a um elevado risco cardiovascular (1). É uma das condições genéticas mais comuns com uma prevalência de 1:300 na população em geral e uma prevalência ainda maior entre os doentes com doença cardiovascular (DCV) (2). O diagnóstico clínico de FH é realizado segundo critérios específicos, no entanto, apenas o estudo molecular pode estabelecer, ou confirmar, um diagnóstico definitivo de FH (3).

Existem três genes primários associados à FH: *LDLR*, *APOB* e *PCSK9* (4). As variantes no gene *LDLR* podem ser divididas, relativamente à atividade do recetor das LDL, em variantes de alelo nulo e variantes de alelo defeituoso, quando existe, respetivamente, uma perda total de função (<2% de atividade) ou apenas parcial (2-80% de atividade) (5).



No entanto, e apesar dos avanços tecnológicos no diagnóstico genético, a FH encontra-se subdiagnosticada na maioria dos países e é diagnosticada tardiamente, em média aos 46 anos de idade (1,6). Apenas 40-60% dos indivíduos diagnosticados clinicamente são identificados com uma variante patogénica num dos 3 genes primários da FH (3), sendo provável que os restantes indivíduos possam ter outra causa genética, monogénica ou poligénica, que contribua para os seus níveis elevados de colesterol LDL (c-LDL).

A tecnologia de sequenciação de nova geração (NGS) permite uma pesquisa rápida de variantes em diversos genes em simultâneo. Para o diagnóstico genético da FH recomenda-se a utilização de um painel de genes que contenha os 3 genes primários da FH, e adicionalmente 5 genes fenocópias da FH (*LDLRAP1*, *LIPA*, *ACBG5*, *ABCG8* e *APOE*). Os genes fenocópias da FH estão relacionados com condições que conferem um fenótipo de hipercolesterolemia semelhante à FH (3). A hiper-Lp(a) também tem sido referenciada como uma fenocópia da FH, mas por enquanto a sua caracterização é apenas bioquímica (7-10).

_Objetivos

Neste trabalho pretende-se apresentar a relação fenótipo-genótipo dos indivíduos com critérios clínicos de hipercolesterolemia familiar referenciados ao Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar entre 1999 e 2021.

_Material e métodos

O Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar é um projeto de investigação, coordenado pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge desde 1999, gratuito para os seus participantes e instituições de saúde colaboradoras (Bourbon and Rato, 2006; Bourbon *et al.*, 2008). No DPS-INSA foi realizado um perfil bioquímico com determinação de colesterol total (CT), c-LDL direto, colesterol HDL (c-HDL), triglicéridos (TG),

apolipoproteína A1 (apoA1), apolipoproteína B (apoB), e lipoproteína(a) (Lp(a)), por métodos enzimáticos colorimétricos e imunoturbidimétricos.

Desde 2017, o estudo molecular é realizado através de um painel de NGS que contém 8 genes (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *APOE*, *LIPA*, *ABCG5* e *ABCG8*). Para os casos recebidos entre 1999 e 2016, o estudo molecular envolveu o estudo dos genes *LDLR*, *APOB* (apenas fragmentos de 2 exões) e *PCSK9*, através das metodologias de sequenciação de Sanger e de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), para determinação de grandes deleções no gene *LDLR* (11). Em alguns casos selecionados foi realizada uma re-sequenciação por painel de NGS. Todas as variantes encontradas por NGS foram validadas por sequenciação de Sanger, e o estudo foi alargado aos familiares, sempre que possível, para identificação de familiares em risco e para a análise da co-segregação de variantes. A classificação das variantes foi realizada utilizando as recomendações do painel de peritos do *Clinical Genome Resource* (ClinGen) *Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel* (FH VCEP) para o gene *LDLR* (12) e do *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (13) para os restantes genes.

_Resultados

Até ao fim de 2021 foram estudados 1005 indivíduos com critérios clínicos de FH (casos-índice). Destes, foram confirmados geneticamente com FH, 417 casos-índice: 408 heterozigotos e 9 homozigotos (3 homozigotos verdadeiros e 6 heterozigotos compostos), que apresentam variantes patogénicas ou provavelmente patogénicas nos 3 genes primários da FH (FH positivos). Nos FH heterozigotos, 94% (n=381) foram identificados com variantes no gene *LDLR*, e em menor frequência com variantes nos genes *APOB* (n=22; 5%) e *PCSK9* (n=6; 1%). Adicionalmente, em 2% dos casos-índice (n=24) foi identificada uma variante de significado incerto (VUS) no gene *LDLR*.



Nos indivíduos com variantes patogénicas ou provavelmente patogénicas no gene *LDLR*, 53% (n=203) apresentam variantes de alelo defeituoso, 33% (n=127) possuem variantes de alelo nulo, e os restantes 14% apresentam variantes cujo tipo de alelo não é possível de determinar devido à falta de estudos funcionais. Tanto na coorte de crianças como na coorte de adultos verificou-se uma associação, estatisticamente significativa, de níveis de c-LDL mais elevados em indivíduos com variantes de alelo nulo quando comparados com indivíduos com variantes de alelo defeituoso (crianças: 231.9±49.4 vs. 209.2±51.3 mg/dL, $p=0.001$; adultos: 290.4±96.2 vs. 257.2±94.7 mg/dL, $p=0.022$).

O estudo de familiares realizado nas 417 famílias com FH permitiu a identificação de mais 583 indivíduos: 581 FH heterozigotos e 2 homozigotos (1 heterozigoto composto e uma dupla heterozigotia nos genes *LDLR-APOB*).

Outras causas de hipercolesterolemia monogénica, como deficiência de lipase ácida lisossomal (LALD), sitosterolemia, analbuminemia congénita e disbetalipoproteinemia, foram identificadas em 7 casos-índice da presente coorte (**gráfico 1A**).

Os restantes casos-índice (n=557), em que não foi identificada qualquer variante patogénica ou provavelmente patogénica nos genes primários da FH, constituem o grupo de FH negativos que correspondem a 56% da coorte.

Na **tabela 1** encontram-se as características demográficas, clínicas e perfil lipídico da coorte portuguesa (casos-índice), separada em FH positivos e FH negativos. Para esta análise foram excluídos os casos-índice portadores de VUS no gene *LDLR* e com outras causas monogénicas.

Um terço dos indivíduos FH negativos (31%) apresenta níveis de Lp(a) acima de 50 mg/dl (125 nmol/L), 16% possuem uma maior probabilidade de ter uma hipercolesterolemia de causa poligénica e 2% possui uma

variante patogénica em heterozigotia nos genes *ABCG5*, *ABCG8* ou *APOE*. Adicionalmente, 9% foram identificados com VUS nos genes *APOB* e *PCSK9* e outros 5% possuem VUS, em heterozigotia, nos genes *ABCG5*, *ABCG8*, *APOE* e *LIPA*. Não foram identificadas variantes raras no gene *LDLRAP1*. Nos restantes indivíduos (34%) a causa para a sua hipercolesterolemia permanece desconhecida (**gráfico 1B**).

Os portadores de variantes nos genes *ABCG5/8* possuem níveis de c-LDL estatisticamente mais baixos comparando com indivíduos com FH, que foi observado tanto no grupo de crianças (175.8±25.8 mg/dL vs. 217.1±49.7 mg/dL, $p<0.001$), como no grupo de adultos (223,8±67,6 mg/dL vs. 268,2±96,6 mg/dL, $p=0.025$).

No grupo dos adultos, a presença de DCV apresentou-se estatisticamente mais elevada nos indivíduos com hiper-Lp(a) comparando com indivíduos com níveis normais de Lp(a) (28,5% vs. 16,3%, $p<0,001$). A presença de DCV manteve-se estatisticamente mais elevada nos FH negativos com hiper-Lp(a) (27,3% vs. 16,7%, $p=0,038$) e nos FH positivos com hiper-Lp(a) (31,5% vs. 13,6%, $p=0,005$) comparando com indivíduos com níveis normais de Lp(a).



Tabela 1: Características demográficas, clínicas e perfil lipídico da coorte do Estudo Português de FH.

	Coorte pediátrica (n=426)				Coorte adulta (n= 579)			
	Total	FH positivos	FH negativos	P-value	Total	FH positivos	FH negativos	P-value
N (%)	–	193 (47,3)	215 (52,7)	–	–	213 (38,2)	344 (61,8)	–
Masculino N (%)	191 (44,8)	97 (50,3)	87 (40,5)	0,058	251 (43,4)	86 (40,4)	155 (45,1)	0,292
Idade	10,2±3,7	10,2±3,8	10,2±3,6	0,796	45,0±13,9	43,3±14,9	46,0±13,1	0,014
IMC	19,6±4,0	19,2±4,0	20,0±4,2	0,045	26,0±4,4	26,1±4,7	26,0±4,2	0,587
Presença de DCV‡ prematura N (%)	0 (0)	–	–	–	106 (18,3)	36 (16,9)	62 (18)	0,819
Idade do 1º evento (anos)	0 (0)	–	–	–	43,9±9,2	42,8±9,8	44,3±8,2	0,431
Xantomas tendinosos N (%)	2 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)	–	30 (5,2)	21 (9,9)	7 (2)	<0,001*
Terapêutica hipolipemiante N (%)	113 (26,5)	64 (69,6)	42 (51,2)	0,019*	443 (91,7)	166 (94,3)	261 (89,7)	0,090
Com perfil lipídico† N	379	181	198	–	499	191	308	–
CT (mg/dL)	260,5±53,8	279,5±47,1	238,0±41,6	0,000*	305,5±81,3	334,5±91,3	284,5±64,8	<0,001*
c-LDL (mg/dL)	191,3±57,4	217,1±49,7	162,1±38,8	0,000*	232,4±86,8	268,2±96,6	206,8±66,8	<0,001*
c-HDL (mg/dL)	55,3±15,3	51,1±12,4	59,2±16,9	<0,001*	55,3±17,0	54,7±14,3	55,9±17,1	0,253
TG (mg/dL)	87,5±46,2	77,3±35,1	95,1±49,7	<0,001*	136,8±73,7	121,4±79,4	146,6±69,4	<0,001*
apoB (mg/dL)	116,9±33,7	127,3±28,3	104,5±26,3	<0,001*	131,2±46,9	149,7±52,4	118,3±38,4	<0,001*
apoA1 (mg/dL)	143,9±29,9	133,4±22,2	153,6±30,7	<0,001*	154,8±35,1	147,6±34,8	160,2±34,7	<0,001*
apoB/apoA1 (mg/dL)	0,85±0,33	0,98±0,29	0,71±0,26	0,000*	0,90±0,44	1,08±0,52	0,78±0,34	<0,001*
Lp(a) (mg/dL)	49,9±58,1	40,6±42,8	57,2±64,9	0,084	54,1±57,7	54,2±55,3	53,7±60,2	0,347
hiper-Lp(a)‡ N (%)	134 (34,0)	46 (25,4)	83 (41,9)	<0,001*	193 (37,2)	73 (38,2)	110 (35,7)	0,319

Os dados são expressos em média ± desvio padrão, salvo indicação em contrário.

FH, Hipercolesterolemia Familiar; DCV, doença cardiovascular; CT, colesterol total; c-LDL, colesterol LDL; c-HDL, colesterol HDL; TG, triglicéridos; apoB, apolipoproteína B; apoA1, apolipoproteína A1; Lp(a), lipoproteína (a)

‡ DCV definido se ocorreu algum dos eventos: angina, enfarte do miocárdio, angioplastia coronária transluminal percutânea ou cirurgia de revascularização do miocárdio; DCV prematura indica se o evento ocorreu <55 anos de idade nos homens e <65 anos de idade nas mulheres.

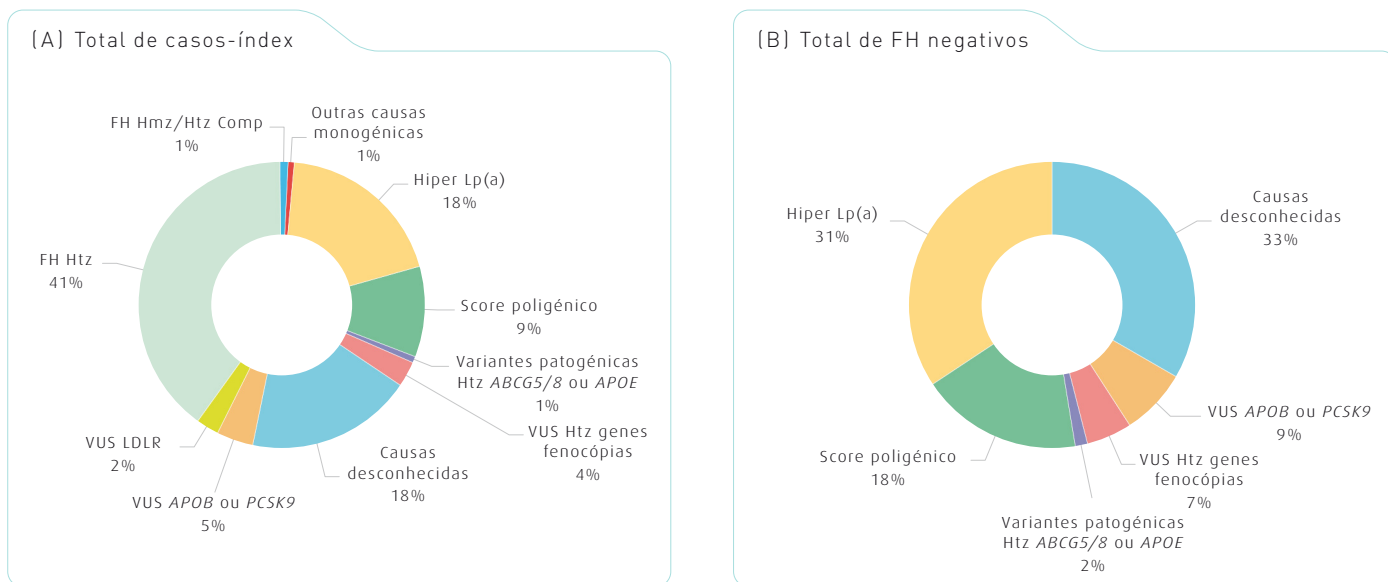
† Perfil lipídico determinado no INSA no momento da entrada no Estudo português de FH. Em caso de ausência de valores não tratados, foram aplicados fatores de correção de 0,8 e 0,7 aos valores TC ou c-LDL, respetivamente, para os indivíduos em tratamento (12).

‡ hiper-Lp(a) definido para valores de Lp(a) >50mg/dl ou >125nmol/L.

* $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo entre FH positivos versus FH negativos.



Gráfico 1: Caracterização genética dos indivíduos do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar com critérios clínicos de FH: (A) frequência por total de casos-índice (B) frequência por total de FH negativos.



FH Hmz – indivíduos homocigotos verdadeiros; Htz Comp – heterocigotos compostos; VUS – variantes de significado incerto.

Discussão

A FH foi geneticamente confirmada em 42% dos casos-índice com diagnóstico clínico de FH (incluindo 1% em homocigotia) referenciados ao Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar, por apresentarem variantes patogénicas ou provavelmente patogénicas nos genes primários da FH. No entanto, existe ainda uma pequena fração de casos-índice onde foi identificada uma variante de significado incerto (VUS) nos genes *LDLR*, *APOB* ou *PCSK9*, havendo a necessidade de realizar estudos funcionais para confirmar o efeito da variante na atividade do recetor e verificar se a sua classificação altera para patogénica ou provavelmente patogénica.

A maior parte dos FH heterocigotos (94%) possui uma variante patogénica ou provavelmente patogénica no gene *LDLR*. Tanto na coorte de crianças como na coorte de adultos, verificou-se que indivíduos com variantes de alelo nulo apresentavam níveis mais elevados de c-LDL quando comparados com indivíduos com variantes de alelo defeituoso. Esta associação de variantes de alelo nulo a um fenótipo mais severo já havia sido

reportada anteriormente noutros estudos (5,14-16), e foi também associada a uma menor resposta ao tratamento (17,18).

Tal como observado noutros países (19-21), em mais de metade dos casos-índice da nossa coorte não foi identificada uma variante patogénica ou provavelmente patogénica nos genes primários (FH negativos). Estes FH negativos apresentam um fenótipo menos severo com níveis de CT, c-LDL, apoB e apoB/apoA1, em média, mais baixos quando comparados com os casos-índice confirmados geneticamente com FH (FH positivos) (tabela 1). Estas diferenças foram observadas tanto na coorte pediátrica como na coorte de adultos.

Os dados apresentados sugerem que a presença de variantes raras nos genes fenocópias da FH tem um impacto nos níveis de c-LDL, levando a um fenótipo de hipercolesterolemia grave. Estudos recentes revelaram que os indivíduos portadores de variantes em heterocigotia nos genes *ABCG5/ABCG8* apresentam níveis de c-LDL mais elevados que o geral da população, mas inferiores aos dos indivíduos com FH hetero-



zigótica, tal como observado neste trabalho.. Por isso a presença de variantes patogénicas nestes genes tem sido amplamente associada ao fenótipo de FH (22-24).

Embora os valores médios de Lp(a) sejam semelhantes entre indivíduos FH positivos e FH negativos, a frequência de indivíduos com hiper-Lp(a) foi estatisticamente mais elevada ($p=0,035$) nos FH negativos, mantendo-se mais elevada na coorte pediátrica. Um estudo recente realizado numa grande coorte de crianças com suspeita de FH observou resultados semelhantes (25). A presença de DCV nos adultos com hiper-Lp(a) foi estatisticamente mais elevada ($p<0,001$) quando comparada com adultos com níveis normais de Lp(a). Mesmo estratificando os resultados com base na presença ou ausência de variantes patogénicas nos genes primários de FH, a prevalência de DCV permanece estatisticamente mais elevada nos indivíduos com hiper-Lp(a) quando comparados com indivíduos com níveis normais de Lp(a). Isto significa que a Lp(a) elevada poderá ser também um modelador importante do fenótipo de FH, contribuindo para o agravamento do mesmo e para o aumento do risco de doença coronária prematura (26,27).

Observamos ainda que a hiper-Lp(a) pode ser a causa do fenótipo de hipercolesterolemia num elevado número de FH negativos, especialmente nas crianças, reforçando a importância de quantificar a Lp(a) em todos os indivíduos com diagnóstico clínico de FH, de modo a esclarecer a causa do seu fenótipo e identificar aqueles em maior risco.

Conclusões

Atualmente, o diagnóstico bioquímico e genético de indivíduos com suspeita clínica de hipercolesterolemia familiar (FH) permite identificar diferentes causas para a hipercolesterolemia grave, apresentada por estes indivíduos, tornando possível uma medicina cada vez mais personalizada na FH.

As diferentes causas contribuem para uma variedade de fenótipos que requerem a aplicação de diferentes abordagens, quer na gestão da doença e da aplicação de terapias específicas, como tem também implicações na estratificação do risco e no rastreio dos familiares.

Por esta razão, é essencial que os indivíduos com suspeita clínica de FH sejam identificados, e selecionados para estudo molecular, o mais precocemente possível para melhorar o prognóstico da sua condição.

Agradecimentos:

A todos os participantes do estudo de investigação Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar; A colaboração das unidades UDR/DPS e UTI na determinação do perfil lipídico e nas corridas de sequenciação, respetivamente.

Investigadores do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar: ARS Lisboa e Vale do Tejo – C.S. Unhos, Dra. Alda Egipto; C.H. Algarve – Faro, Dr. Márcio de Moura; C.H. de Entre o Douro e Vouga, EPE – H.S. Sebastião, EPE, Dra. Luísa Moreira, Dr. Miguel Costa; C.H. de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE, Dra. Natalina Miguel, Dra. Vânia Martins, Dr. António Trindade, Dra. Sandra Pereira; C.H. do Porto, EPE – H. Sto. António, Dra. Helena Mansilha, Dra. Ermelinda Santos Silva, Dra. Carla Laranjeira; C.H. e Univ. do Porto – Maternidade Júlio Dinis, Dra. Cláudia Falcão Reis; C.H. e Univ. do Porto, EPE – H. Sto. António, Dra. Isabel Palma, Dra. Liliana Fonseca; C.H. Leiria Pombal, EPE – H. Sto. André, Dr. António Cruz, Dr. Pascoal Moleiro, Dra. Maria do Rosário Barroso, Dr. Pedro Soares, Dra. Vera Frazão Vieira; C.H. Lisboa Norte, EPE – H. Sta. Maria, Dra. Patrícia Almeida Dias, Dra. Ana Gaspar, Dra. Oana Moldovan, Dra. Isabel Cordeiro, Dra. Patrícia Janeiro, Dra. Cláudia Costa, Dra. Patrícia Lipari Pinto, Dr. André Travessa, Dra. Inês Colaço, Dra. Tânia Vassalo, Dra. Rita Jotta de Oliveira, Dr. Patrício Aguiar, Dra. Raquel Gouveia da Silva; C.H. Oeste – H. Torres Vedras, Dra. Fabiana Pimentel; C.H. Póvoa Varzim – Vila do Conde, Dra. Cristina Marques; C.H. Setúbal, Dra. Quitéria Rato, Dra. Sara Gonçalves, Dra. Joana Silva Ferreira; C.H. Tondela – Viseu, Dra. Ana Margarida Marques; C.S. Bragança, Dra. Clementina Fernandes; C.S. de Lagoa, Dra. Lucinda Santos; C.S. de Meda, Dr. António Leitão; C.S. do Seixal, Dr. José Manuel Feliz;



C.S. Proença-a-Nova, Dr. Jorge Pintado Alves; C.H. da Cova da Beira, EPE – Covilhã, Dra. Sofia Ferreira, Dra. Margarida Ascensão; C.H. do Algarve – Faro, Dra. Guida Gama, Dra. Maria João Virtuoso, Dr. Nuno Marques; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Dr. José Manuel Silva, Dr. José Pereira de Moura, Dr. Rogério Ferreira, Dr. Hugo Clemente, Dra. Elsa Gaspar, Dr. João Porto, Dr. Diana Gonçalves, Dra. Maja Petrova, Dra. Patrícia Afonso Mendes, Dra. Lelita Santos; Centro Materno Infantil do Norte, Dra. Mónica Tavares; Clínica CUF Miraflores, Dra. Inês Batista Gomes; Clínica Missão Saúde, Dra. Raquel Ribeiro; CUF Belém Clínica, Dra. Dina Martins Neves; CUF Descobertas, Dra. Carolina Neves; Faculdade Ciências Médicas, UNL, Dra. Graça Morais; H Beatriz Ângelo, Dra. Vanessa Mendonça; H Cascais, Dr. Diogo Cruz, Dra. Sara Martins; H Cruz Vermelha, Dra. Cláudia Fernandes; H Curry Cabral, Dra. Ana Paula Bogalho, Dr. José Silva Nunes; H.D. Estefânia, Dra. Sílvia Sequeira, Dra. Leonor Sasseti, Dra. Ana Cristina Ferreira, Dra. Catarina Limbert, Dra. Patrícia Gaspar Silva; H. de Braga, Dra. Henedina Antunes; H de Dia de Pediatria – H Nossa Senhora do Rosário – C.H. do Barreiro Montijo, EPE, Dra. Susana Correia, Dra. Patrícia Pais, Dra. Sofia Vidal Castro; H. Prof. Doutor Fernando Fonseca EPE, Dra. Piedade Lemos, Dra. Maria de Lurdes Torre, Dra. Raquel Coelho, Dra. Patrícia Vasconcelos; H. de Santiago, Dr. Duarte Gouveia; H. Dr. Nélio Mendonça – Funchal, Dr. Hugo de Mendonça Café, Dr. Francisco Silva; H. Egas Moniz, Dr. João Sequeira Duarte, Dr. Carlos Vasconcelos, Dra. Clotilde Gouveia Limbert, Dra. Maria Manuela Oliveira, Dr. Ricardo Fonseca, Dr. Carlos Tavares Bello, Dr. Bernardo Marques; H. Garcia da Orta, EPE, Dr. Mário Amaro, Dra. Ana Catarina Gomes, Dra. Otilia Simões, Dra. Rita Calé Theotónio, Dra. Sofia Alegria, Dra. Ana Rita Pereira, Dra. Ana Isabel Costa; H. Litoral Alentejano, Dra. Maria Luísa Gonçalves, Dr. Fernando Simões, Dr. Armindo Ribeiro; H. Lusíadas Lisboa, Dr. Francisco Araújo; H. Militar, Dr. Evangelista Rocha; H. Pediátrico Carmona da Mota, Dra. Lina Cardoso Ramos, Dra. Paula Garcia, Dra. Paula Martins, Dra. Margarida Venâncio, Dra. Luísa Diogo Matos, Dra. Sofia Maia, Dra. Ana Maria Garabal, Dr. Pedro Louro, Dr. Cláudio Henriques; H. Pedro Hispano, Dr. António Furtado, Dra. Ana Sofia Correia; H. Pulido Valente, Dra. Teresa Mota; H. S. João, EPE, Dr. António Guerra, Dra. Elisabete Martins, Dra. Cecília Frutuoso, Dra. Ana Rita Godinho, Dr. Roberto Pinto, Dra. Sofia Cardoso Torres, Dra. Alzira Nunes; H. Santarém, Dra. Ana Filipa Almeida; H. Sta. Luzia De Elvas, Dr. José Eduardo Aguiar; H. Sta. Maria Maior, EPE, Dra. Goreti Lobarinhas, Dra. Conceição Ferreira; H. Sta. Marta, Dr. Pedro Marques da Silva, Dr. Miguel Toscano Rico, Dr. Sérgio Laranjo, Dra. Filipa Paramés, Dr. Tiago Pack, Dr. Guilherme Lourenço, Dr. André Conchinha; H. CUF Descobertas, Dra. Luísa Pires; H. da Luz, Dr. Nuno Cardim, Dr. Daniel Ferreira, Dra. Anabela Raimundo; H. da Luz – Linhas de Torres, Dr. Alberto Mello e Silva; H. da Luz Arrábida, Dr. Vânia Ribeiro; H. Da Senhora Da Oliveira – Guimarães, EPE, Dra. Olga Azevedo, Dra. Bebiãna Faria, Dr. José Miguel Salgado, Dra. Carla Bilhoto, Dra. Andreia Lopes, Dra. Helena Ferreira; H. de Santa Cruz, Dra. Isabel Gaspar, Dra. Renata Rossi, Dra. Margarida Bruges, Dr. Miguel Mendes, Dr. Carlos Aguiar; H. de Vila Franca de Xira, Dra. Patrícia Ferreira; H. Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, Dr. João Anselmo, Dra. Catarina Senra Moniz, Dr. Bernardo Dias Pereira, Dra. Cláudia Rodrigues, Dr. António Xavier Fontes, H. dos Marmeleiros, Dra. Isabel Azevedo; H. Lusíadas Lisboa, Dra. Margarida Lobo Antunes; H. Rainha Santa Isabel – Torres Novas, Dra. Ana Leonor Gonçalves; Instituto do Coração, Dr. Ricardo Seabra Gomes; Instituto Nacional de Cardiologia Preventiva Professor Fernando de Pádua, Dra. Heloísa Santos; UCSP Guarda – Extensão S. Miguel, Dra. Adriana Gonçalves; Unidade Saúde Local do Nordeste, Dra. Luís Ribeiro; USF das Conchas, Dr. Pedro Alves; USF Linha de Algés, Dr. Francisco Carvalho; USF Tejo, Dra. Fátima Cruz.

Referências bibliográficas:

- (1) EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1713-25. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01122-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01122-3)
- (2) Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, et al. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 26;75(20):2553-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>
- (3) Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al.; Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 7;72(6):662-80. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>
- (4) Iacocca MA, Hegele RA. Recent advances in genetic testing for familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017 Jul;17(7):641-51. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1332997>
- (5) Bourbon M, Alves AC, Alonso R, et al. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis*. 2017 Jul;262:8-13. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.002>
- (6) 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 Dec;34(45):3478-90a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehc273>
- (7) Ellis KL, Pang J, Chan DC, et al. Familial combined hyperlipidemia and hyperlipoprotein(a) as phenotypic mimics of familial hypercholesterolemia: Frequencies, associations and predictions. *J Clin Lipidol*. 2016 Nov-Dec;10(6):1329-37.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.08.011>
- (8) Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jul;4(7):577-87. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30042-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30042-0)
- (9) Coassin S, Kronenberg F. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis*. 2022 May;349:17-35. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003>
- (10) Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
- (11) Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Mutational analysis of a cohort with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia: considerations for genetic diagnosis improvement. *Genet Med*. 2016 Apr;18(4):316-24. Epub 2015 May 28. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.71>
- (12) Chora JR, Iacocca MA, Tichý L, et al.; ClinGen Familial Hypercholesterolemia Expert Panel. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet Med*. 2022 Feb;24(2):293-306. Epub 2021 Nov 30. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.09.012>
- (13) Richards S, Aziz N, Bale S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- (14) Etxebarría A, Benito-Vicente A, Palacios L, et al. Functional characterization and classification of frequent low-density lipoprotein receptor variants. *Hum Mutat*. 2015 Jan;36(1):129-41. Epub 2014 Nov 27. <https://doi.org/10.1002/humu.22721>
- (15) Alonso R, Mata N, Castillo S, et al; Spanish Familial Hypercholesterolaemia Group. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008 Oct;200(2):315-21. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.024>



artigos breves_ n. 2

- (16) Graça R, Alves AC, Zimon M, et al. Functional profiling of LDLR variants: Important evidence for variant classification: Functional profiling of LDLR variants. *J Clin Lipidol*. 2022 Jul-Aug;16(4):516-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.04.005>
- (17) Santos PC, Morgan AC, Jannes CE, et al. Presence and type of low density lipoprotein receptor (LDLR) mutation influences the lipid profile and response to lipid-lowering therapy in Brazilian patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2014 Mar;233(1):206-10. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.028>
- (18) Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, et al.; SAFEHEART Investigators. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 22;67(11):1278-85. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.008
- (19) Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015 Jan;238(1):101-7. Epub 2014 Nov 14. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.009>
- (20) Dron JS, Wang J, McIntyre AD, et al. Six years' experience with LipidSeq: clinical and research learnings from a hybrid, targeted sequencing panel for dyslipidemias. *BMC Med Genomics*. 2020 Feb 10;13(1):23. <https://doi.org/10.1186/s12920-020-0669-2>
- (21) Reeskamp LF, Tromp TR, Defesche JC, et al. Next-generation sequencing to confirm clinical familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Jul 23;28(8):875-83. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa451>
- (22) Tada H, Okada H, Nomura A, et al. Rare and Deleterious Mutations in ABCG5/ABCG8 Genes Contribute to Mimicking and Worsening of Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circ J*. 2019 Aug 23;83(9):1917-24. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0317>
- (23) Tada MT, Rocha VZ, Lima IR, et al. Screening of ABCG5 and ABCG8 Genes for Sitossterolemia in a Familial Hypercholesterolemia Cascade Screening Program. *Circ Genom Precis Med*. 2022 Jun;15(3):e003390. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003390>
- (24) Reeskamp LF, Volta A, Zuurbier L, et al. ABCG5 and ABCG8 genetic variants in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2020 Mar-Apr;14(2):207-17.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.01.007>
- (25) de Boer LM, Hutten BA, Zwinderman AH, et al. Lipoprotein(a) levels in children with suspected familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study. *Eur Heart J*. 2023 Apr 21;44(16):1421-28. Epub 2022 Nov 16. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac660>. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Feb 21;44(8):679
- (26) Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, et al. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 12;73(9):1029-39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.037>
- (27) Trinder M, Uddin MM, Finneran P, et al. Clinical Utility of Lipoprotein(a) and LPA Genetic Risk Score in Risk Prediction of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2020 Oct 6;6(3):1-9. Epub 2020 Oct 6. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.5398>