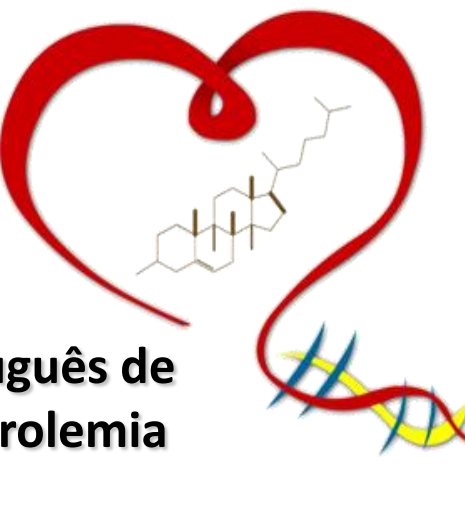


Correlação entre perfil lipídico/risco cardiovascular e tipo de mutação em doentes com Hipercolesterolemia Familiar

A.C. Alves^{1,2}, A.M. Medeiros^{1,2}, M. Bourbon^{1,2}, em nome dos investigadores do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar

1Grupo de Investigação Cardiovascular, DPSDC, Instituto Nacional Saúde Dr Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal
2 Center for Biodiversity, Functional & Integrative Genomics

mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt



Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar

Introdução

A Hipercolesterolemia Familiar (FH) é uma doença autossómica dominante que se caracteriza a nível clínico por níveis elevados de colesterol LDL (cLDL), levando ao aparecimento prematuro de doenças cardiovasculares. A nível genético esta doença caracteriza-se por mutações em três genes: LDLR, APOB e PCSK9. O fenótipo de doentes com mutações nestes 3 genes é variável, estando descrito que doentes com mutações no gene PCSK9 apresentam um fenótipo mais grave e doentes com mutação no gene APOB apresentam um fenótipo menos grave. Diferentes mutações no gene LDLR estão também associadas a diferentes expressões clínicas. Consequentemente o risco cardiovascular destes doentes varia de acordo com a severidade do fenótipo apresentado por cada um.

O objectivo deste estudo foi analisar o perfil bioquímico de doentes com FH diagnosticada geneticamente de acordo com as mutações encontradas nos diferentes genes, bem como, os diferentes tipos de mutações identificadas no gene LDLR de forma a verificar se existe uma co-relação entre estas variáveis, nos doentes portugueses.

Material e Métodos

- Desde 1999 o Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar recebeu 569 casos-índice com diagnóstico clínico de FH e mais de mil familiares. O estudo molecular é realizado em 3 fases. A pesquisa de mutações nos genes APOB e PCSK9 é realizado por amplificação por PCR dos fragmentos a estudar seguidos de sequenciação directa. No gene LDLR os 18 exões são amplificados por PCR e analisados por DHPLC e sequenciação directa. O estudo de grandes rearranjos no gene LDLR é realizado por MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).
- Os parâmetros bioquímicos, colesterol total (CT), LDLc, HDLc, trigliceridos, ApoB e ApoAI) foram determinados para todos os casos-index pelos métodos de imunoturbidimetria e colorimetria /enzimático em que o LDL foi determinado directamente. Em equipamento automatizado. Estes dados foram posteriormente analisados por SPSS (versão 15.0), utilizando os testes ANOVA e de Tukey.

Resultados e Discussão

- Até a data foram identificados 420 doentes (304 adultos e 116 crianças) com uma alteração genética num dos 3 genes (figura 1).
- Doentes com mutação no gene PCSK9 têm valores de CT e LDLc significativamente mais elevados ($p < 0,001$) do que doentes com mutações nos restantes 2 genes (figura 2).
- Não existe diferença significativa nos parâmetros bioquímicos entre doentes com mutações nos genes APOB e LDLR, embora todos os valores sejam mais elevados nos doentes com mutações no gene LDLR.
- Doentes com mutações *nonsense* no gene LDLR apresentam valores de CT, LDLc e ApoB estatisticamente mais elevados do que doentes com mutações *missense* (figura 2). A comparação entre as restantes categorias de mutações não revelou diferenças significativas nos parâmetros bioquímicos.
- A presença de DCV nos adultos com mutações no PCSK9 é de 100% em comparação com 12%, 11% e 9% nos adultos com mutações *nonsense*, *missense* e de *splicing*, respectivamente.
- Verificou-se também que o fenótipo dos familiares é menos grave, sendo que em alguns casos sem o diagnóstico genético não seria possível identificar estes indivíduos.

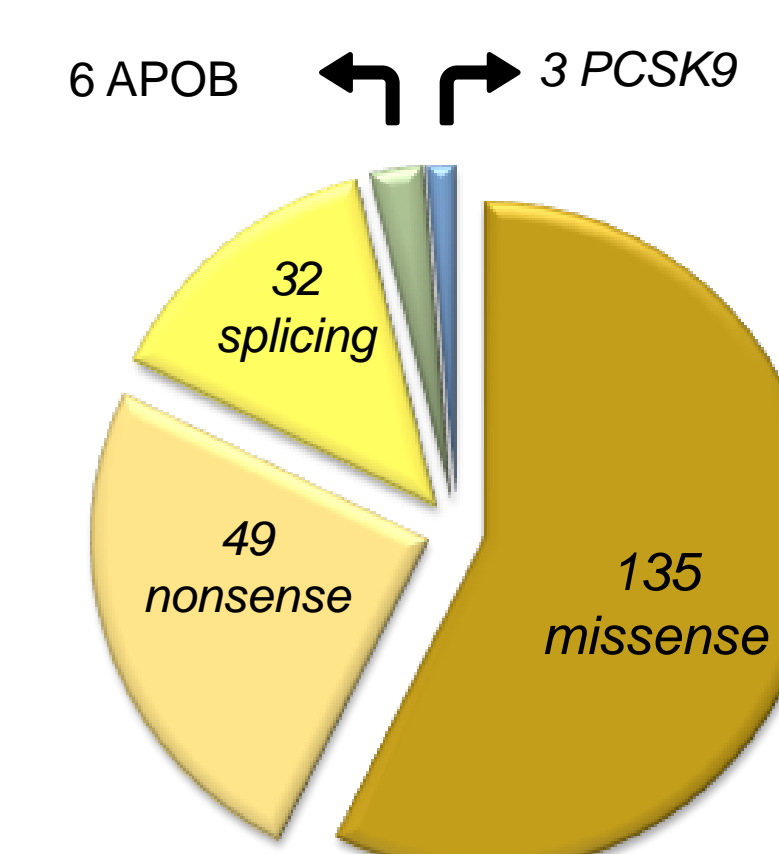


Figura 1 – tipo de mutações encontradas nos doentes identificados

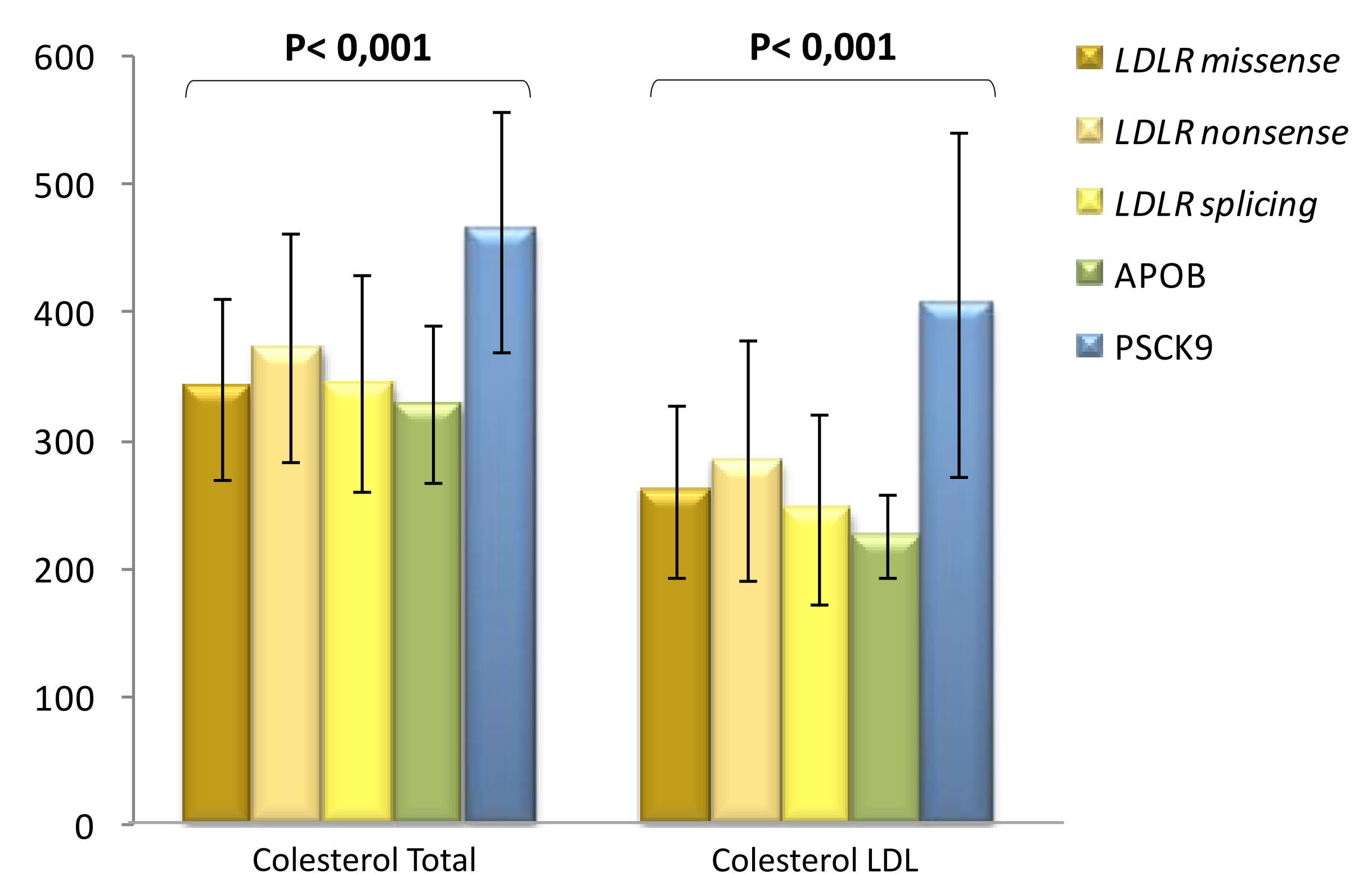


Figura 2 – Médias de colesterol total (CT) e colesterol LDL, com respectivo desvio padrão, no grupo dos adultos.

Conclusões

Doentes com mutações no gene PCSK9 têm um fenótipo mais grave do que doentes com mutações nos genes LDLR e APOB, tendo por esta razão um risco cardiovascular mais elevado. Doentes com mutações diferentes no gene LDLR apresentam diferentes fenótipos e consequentemente o risco cardiovascular é também diferente.

Tendo em conta que apenas 20% dos doentes com FH atingem a idade de 70 anos, o tipo de mutação (em diferentes genes ou diferentes mutações no LDLR) deve ser analisado de modo a determinar o risco cardiovascular de cada doente.

O estudo molecular fundamenta a instituição de terapêutica farmacológica adequada e a adopção de um estilo de vida saudável reduzindo substancialmente o risco cardiovascular.