

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E MOLECULAR DE DOENTES COM HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

ENQUADRAMENTO

A hipercolesterolemia familiar (FH) é a patologia monogénica mais comum associada ao aumento do risco cardiovascular, tendo sido a primeira patologia genética do metabolismo lipídico a ser caracterizada molecularmente.¹

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). Devido à acumulação de lípidos nas artérias, estes indivíduos desenvolvem aterosclerose muito cedo, tendo eventos cardiovasculares prematuramente.¹ A FH tem uma frequência de 1/500 na maioria das populações europeias.² Em Portugal, estima-se que existam cerca de 20 000 casos de FH.²

Em 1999, quando o Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (EPHF) deu os seus primeiros passos, muito pouco ou nada se sabia sobre a FH em Portugal. O EPHF tem como objetivos a realização de um estudo epidemiológico para a determinação da prevalência e distribuição da FH em Portugal, tendo implementado o estudo molecular desta patologia, e pretende contribuir para a melhor compreensão da fisiopatologia da doença cardiovascular nestes indivíduos, com o intuito de melhorar o seu prognóstico.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A principal característica da patologia é o nível elevado de colesterol total e das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), acima do percentil 95% para o sexo e a idade, encontrando-se os valores de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e dos triglicéridos geralmente dentro da normalidade.¹ Assim, um colesterol total acima de 260 mg/dL identifica 95% das crianças heterozigotas e apenas 2,5% das crianças não afetadas.³ O doseamento da colesterolemia nos filhos de pais afetados deve ser efetuado o mais cedo possível, pois a probabilidade de ocorrência da condição é de um em dois.

O colesterol total na forma heterozigótica em adultos varia entre 290 e 500 mg/dL e, na forma homozigótica, pode ultrapassar os 1000 mg/dL.¹ Os níveis elevados de colesterol plasmático resultam em depósitos de colesterol nos tecidos

extravasculares, que por vezes podem ser facilmente identificados: xantomas, xantelasmas, arco córneo em indivíduos ainda jovens (abaixo dos 45 anos).^{1,4} A presença de xantomas tendinosos é geralmente considerada patognomónica de FH. Na população portuguesa, a presença de xantomas tendinosos parece ser menos frequente do que a referida em outras populações.^{5,6} Os xantelasmas podem encontrar-se em pessoas normolipidémicas e não são incomuns nos idosos; o arco senil encontra-se frequentemente em indivíduos acima dos 60 anos.⁴

É estimado que entre 5 e 10% dos doentes que sofrem um enfarte do miocárdio antes dos 55 anos de idade possam ter FH,^{7,8} o que demonstra a importância do diagnóstico e terapêutica adequada desta patologia para a prevenção cardiovascular.

No EPHF foram adotados os critérios clínicos de FH do registo "Simon Broome Heart Research Trust" (tabela 1).⁹

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Até à data, três genes foram associados ao fenótipo de FH: *LDLR*, *APOB* e *PCSK9*. Mutações no gene *LDLR* são a causa mais comum de FH: cerca de 60-80% dos doentes têm uma mutação neste gene.¹⁰ Mutações no gene *APOB* têm sido descritas em cerca de 2 a 10%, dependendo das populações,¹¹ e mutações no gene *PCSK9* (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) são uma causa rara de FH, só cerca de 1% dos doentes com FH tem mutações neste gene.¹²

Existem mais de 1200 mutações descritas até à data no gene *LDLR*, dispersas por todo o gene,¹³ o que resulta numa grande heterogeneidade de fenótipos entre os diferentes indivíduos com FH. As diferentes mutações que foram identificadas em doentes com FH incluem substituições de apenas um aminoácido (mutações *missense*), códons stop prematuros, grandes rearranjos, mutações na região promotora do gene que afetam a sua transcrição e mutações nas zonas intrónicas adjacentes aos exões, que afetam o correto processamento (*splicing*) do pré-RNA mensageiro (pré-mRNA). O diagnóstico de certeza só pode ser obtido através do estudo molecular.¹² O diagnóstico molecular da FH permite o

TABELA 1. CRITÉRIOS DO REGISTO DE DOENTES COM HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR SIMON BROOME PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROZIGÓTICA (heFH).⁹

CRITÉRIOS heFH	
Determinações bioquímicas	A. CT > 290 mg/dL (> 7.5 mmol/L) ou c-LDL > 190 mg/dL (> 4.9 mmol/L) num adulto ou CT > 260 mg/dL (> 4.0 mmol/L) ou c-LDL > 155 mg/dL (> 4.0 mmol/L) numa criança menor de 16 anos
Sinais físicos	B. Xantomas tendinosos no caso-índice ou em algum familiar em primeiro* ou segundo grau**
História familiar	C. Enfarte agudo do miocárdio em familiar em primeiro* ou segundo grau** com menos de 50 anos ou em familiar em primeiro grau* com menos de 60 anos
	D. CT > 290 mg/dL (> 7.5 mmol/L) num familiar em primeiro* ou segundo grau**
Estudo molecular	E. Evidência genética de mutação no gene <i>LDLR</i> ou no gene <i>APOB</i>
Diagnóstico: HeFH confirmada (Definite HeFH) → A+B ou E HeFH provável (Probable HeFH) → A+C ou A+D	

* Familiar em primeiro grau: pais, filhos, irmãos; ** familiar em segundo grau: avós, netos, sobrinhos, sobrinhas, tios, tias, meios-irmãos. Abreviaturas: c-LDL, colesterol associado às lipoproteínas de baixa densidade; CT, colesterol total; HeFH, hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

diagnóstico correto/atempado da patologia e tem elevada importância na prevenção da doença cardiovascular, pois fundamenta a introdução de medidas terapêuticas mais precoces e/ou agressivas, que se têm mostrado efetivas na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular em adultos e crianças.¹⁴⁻¹⁶

ESTUDO PORTUGUÊS DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR – RESULTADOS DE 13 ANOS DE EXISTÊNCIA

Entre 1999 e 2012, foram recrutados 679 casos índice com o diagnóstico clínico de FH para EPHF; foram também referenciados ao EPHF 1389 familiares. Todos os casos índice e familiares foram referenciados ao EPHF por 64 médicos de diversas especialidades, como cardiologia, medicina interna, pediatria, genética, endocrinologia, nefrologia, clínica geral, de todo o país. Apesar do número crescente de clínicos a colaborar no EPHF, existem ainda regiões de Portugal continental e ilhas onde o número de participantes é muito reduzido, como é o caso do Algarve e do interior de Portugal continental.

Dos 629 casos índice já estudados na totalidade, 12 apresentavam diagnóstico clínico definitivo de FH (apresentam xantomatos tendinosos), sendo que os restantes tinham diagnóstico clínico provável de FH. O estudo molecular dos genes LDLR, APOB e PCSK9 de 629 indivíduos permitiu identificar 234 casos índice (90 crianças e 144 adultos) e 316 familiares com FH (81 crianças e 235 adultos), perfazendo um total de 550 indivíduos identificados com FH. Segundo a OMS,² estima-se que existam em Portugal aproximadamente 20 000 indivíduos com FH; dado que até ao momento foram apenas identificados 2,75% dos casos, presume-se que a maioria dos indivíduos ainda está por diagnosticar e com um risco elevado de sofrer um evento cardiovascular prematuro.

Nos 550 indivíduos identificados com FH, foram encontradas 88 mutações diferentes no gene LDLR, 30 das quais exclusivas da nossa população,^{5,6} sendo que 7 destas mutações ainda aguardam publicação. Identificaram-se 3 casos índice homocigotos e 5 heterocigotos compostos, ou seja, com duas mutações diferentes em alelos diferentes, e ainda um familiar heterocigoto composto. Nenhum destes heterocigotos apresenta o fenótipo característico de indivíduos com FH homocigótica, o que parece indicar uma modulação positiva por fatores ambientais ou genéticos. Foram também detetados 12 casos índice com uma mutação no gene APOB. O estudo molecular do gene PCSK9 permitiu identificar mais 2 casos índice e 1 familiar; curiosamente, todos apresentam a mesma alteração p.Asp374His.^{5,6}

TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM FH

O primeiro passo na orientação terapêutica é sempre a mudança do estilo de vida, devendo dar-se a maior ênfase às medidas não farmacológicas (evicção tabágica, mudanças dietéticas, atividade física e redução do peso). O risco elevado justifica a introdução de terapêutica farmacológica mesmo em indivíduos jovens assintomáticos.^{17,18}

A introdução de terapêutica farmacológica deve ter por base a avaliação do risco cardiovascular global. Deve ter-se em atenção que os indivíduos com hipercolesterolemia familiar têm sempre alto risco para doenças cardiovasculares, não só por apresentarem níveis de colesterol plasmático muito elevados, mas também porque estão expostos a níveis elevados desde a infância.^{19,20}

Na HeFH, é recomendada uma estatina em alta dose e, sempre que necessário, em combinação terapêutica com inibi-

dores da absorção do colesterol e/ou sequestradores dos ácidos biliares.²¹ Nas crianças, estão recomendadas principalmente as resinas, desde os 2 anos de idade, e as estatinas, a partir dos 8 anos, sempre que o risco global o justifique. Estas crianças devem ser seguidas em consulta especializada.

CONCLUSÃO

A identificação de indivíduos com hipercolesterolemia familiar é da responsabilidade de todos os profissionais de saúde. Os benefícios da deteção precoce destes indivíduos estão largamente comprovados, sabendo-se que indivíduos com FH corretamente identificados e tratados podem ver a sua esperança de vida aumentada em 20-30 anos.

Mafalda Bourbon

Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças não Transmissíveis
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

Referências bibliográficas

1. Goldstein JL, Hobbs H, Brown MS. *Familial Hypercholesterolemia*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. 1981-2030.
2. OMS, Organização Mundial de Saúde. *Report of a second WHO consultation Familial Hypercholesterolaemia (FH)*. Geneva. World Health Organization. Human Genetics Programme; 1998.
3. Durrington P, Sniderman A. *Hyperlipidemia*. Fast Facts 2nd ed. Oxford: Health Press Ltd; 2002. 34-47.
4. Betteridge DJ. *Lipids and Vascular Disease*. Current Issues. Martin Dunitz Ltd, London; 2000. 65-75.
5. Bourbon M, Alves AC, Medeiros AM, Silva S, Soutar AK. Investigators of Portuguese FH Study. *Familial hypercholesterolaemia in Portugal*. *Atherosclerosis*. 2008; 196(2): 633-42.
6. Medeiros AM, Alves AC, Francisco V, Bourbon M. Update of the Portuguese Familial Hypercholesterolaemia Study. *Atherosclerosis*. 2010; 212(2): 553-8.
7. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2000; 4(29): 1-123.
8. Neil HA, Huxley RR, Hawkins MM, Durrington PN, Betteridge DJ, Humphries SE. Comparison of the risk of fatal coronary heart disease in treated xanthomatous and non-xanthomatous heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Atherosclerosis*. 2003; 170(1): 73-8.
9. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ*. 1991; 303: 893-6.
10. Tosi I, Toledo-Leiva P, Neuwirth C, Naoumova RP, Soutar AK. Genetic defects causing familial hypercholesterolaemia: identification of deletions and duplications in the LDL-receptor gene and summary of all mutations found in patients attending the Hammersmith Hospital Lipid Clinic. *Atherosclerosis*. 2007; 194(1): 102-111.
11. Humphries SE, Norbury G, Leigh S, Hadfield SG, Nair D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol*. 2008; 19(4): 362-368.
12. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4(4): 214-225.
13. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, Orengo CA, Martin AC, Celli J, Humphries SE. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet*. 2012; 76(5): 387-401.
14. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Ekenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med*. 2004; 4(1): 59-65.
15. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol*. 2004; 15: 413-22.
16. Thompson GR. *A Handbook of Hyperlipidaemia*. London: Current Science Ltd. 1989.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; CTT Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366(9493): 1267-1278.
18. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ*. 1991; 303(6797): 276-282.
19. Bourbon M, Rato Q. *Lipoproteínas, genética e aterosclerose*. *RFML*. 2006; série III 11(2): 67-73.
20. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvãne M, Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice* (Version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012; 223(1): 1-68.
21. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. *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)*. *Atherosclerosis*. 2011; 217 (Suppl 1): S1-44.