



## Mafalda Bourbon

Unidade Investigação e Desenvolvimento

Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis

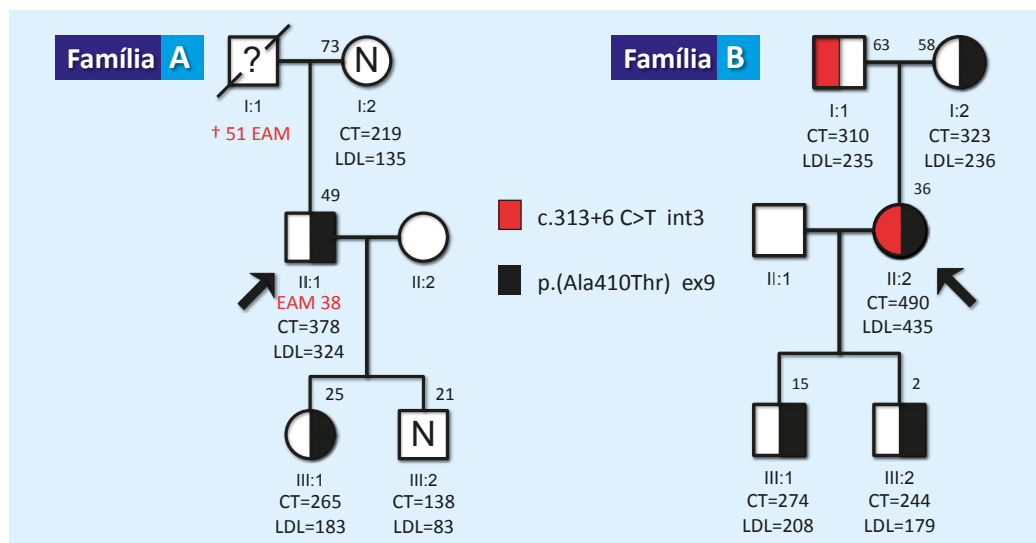
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

# Hipercolesterolemia Familiar - uma oportunidade para a medicina preventiva

A hipercolesterolemia familiar (FH) é uma doença monogénica do metabolismo lipídico, sendo uma das patologias genéticas mais comuns que confere aumento do risco cardiovascular<sup>1</sup>. As pessoas com FH têm valores muito elevados de LDL desde o nascimento (os valores diagnósticos são LDL>160mg/dL na criança e LDL>190mg/dL no adulto), de modo que a identificação e o tratamento precoce desses indivíduos melhora o seu prognóstico<sup>2</sup>. No entanto, o diagnóstico clínico de FH tem baixa especificidade e sensibilidade<sup>3</sup> e apenas o diagnóstico genético pode confirmar quem são as pessoas com a patologia, logo com elevado risco cardiovascular desde o nascimento<sup>4</sup>. O diagnóstico genético é realizado através da identificação de uma mutação funcional num dos três genes conhecidos por causar FH: gene de receptor da lipoproteína de baixa densidade (*LDLR*), gene da apolipoproteína B (*APOB*) e gene da pro-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*). Foi recentemente publicado um estudo que determinou que um indivíduo com uma mutação funcional num dos três genes que causa FH tem um risco 16 vezes superior de sofrer uma doença cardiovascular precoce em relação a outro indivíduo com os mesmos valores de LDL mas sem mutação funcional<sup>5</sup>. Este estudo recente vem adicionar mais evidência à importância da realização do estudo molecular das pessoas com diagnóstico clínico de FH para a prevenção cardiovascular. A Sociedade Europeia de Aterosclerose recomenda fortemente também o estudo de familiares do caso índice afetado (*cascade screening*)<sup>2</sup>.

Há outras causas de hipercolesterolemia, pelo que é importante fazer a distinção entre os vários tipos de hipercolesterolemias, uma vez que o tratamento pode variar consoante a fisiopatologia subjacente. O estudo molecular por novas técnicas de sequenciação (NGS), em otimização no Laboratório do Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, irá permitir o estudo de vários genes do metabolismo lipídico de forma a melhorar o diagnóstico das várias formas de hipercolesterolemias familiares.

O Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (EPHF) é um estudo de investigação, desenvolvido e promovido pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), financiado por várias entidades públicas e privadas, que teve início em 1999<sup>6</sup>. O EPHF tem como principal objetivo identificar a causa genética da dislipidemia na família, tendo para tal implementado o diagnóstico genético da FH em Portugal (Figura 1). Até junho de 2016 foram avaliados (sem custos para os utentes e para o Serviço Nacional de Saúde) no âmbito deste estudo 821 casos índice com diagnóstico clínico de FH e mais de 1700 familiares. Os 821 doentes estudados no âmbito do EPHF foram referenciados por mais de 80 médicos de várias especialidades (pediatria, medicina interna, cardiologia, genética médica, endocrinologia, medicina geral e familiar), de várias regiões de Portugal continental



**Figura 1**

Pedigree de 2 famílias com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (A) e hipercolesterolemia familiar homozigótica (B). Família A apresenta a mutação c.1291G>A/p.(Ala431Thr) no gene LDLR, em heterozigotia. Família B apresenta a mutação de splicing c.313+6 C>T no intrão 3 do gene LDLR e a alteração c.1291G>A/p.(Ala431Thr) no gene LDLR, em heterozigotia composta. Símbolos meio preenchidos indicam um indivíduo heterozigótico e o símbolo todo preenchido indica um indivíduo homozigótico (heterozigótico composto). Símbolo cruzado indica morte. Em cima dos símbolos encontra-se a idade dos participantes aquando da referenciação ao EPHF e por baixo os valores de colesterol total (CT) e colesterol LDL (LDL) em mg/dL. EAM, enfarte do miocárdio; N, indivíduo testado para a mutação da família no qual não foi identificado a mutação.

e ilhas. O estudo molecular identificou até à data 757 doentes (300 casos índice + 457 familiares), crianças e adultos, com uma alteração potencialmente causadora desta patologia num dos genes associados à FH, ou seja: *LDLR*, *APOB* ou *PCSK9*. Estes indivíduos encontram-se de momento a receber aconselhamento e tratamento de acordo com a sua patologia. O valor de colesterol total médio encontrado nos portugueses com FH referenciados ao EPHF é cerca de 300 mg/dL e de LDL cerca de 220 mg/dL, semelhante ao valor encontrado em outros países, e cerca de 25% dos mesmos (36% dos homens, 16% das mulheres) já têm doença cardiovascular prematura quando são referenciados para o estudo molecular da FH.

Em cerca de 60% dos indivíduos estudados não foi possível encontrar a causa genética da hipercolesterolemia, sendo que a

maioria terá outra doença do metabolismo lipídico, e não FH; uma pequena percentagem poderá ter FH devido a uma mutação num gene ainda não identificado.

Além de se realizar o teste genético, no âmbito do EPHF, também são desenvolvidos estudos específicos (estudos funcionais *in vitro*) para provar que as alterações encontradas são (ou não) a causa da FH (mutações patogénicas). Estes estudos são importantes pois indicam de que forma a alteração influencia o metabolismo do colesterol, podendo ajudar na escolha da terapêutica. Portugal é um dos poucos países que realiza estes estudos funcionais. Foram encontradas na população portuguesa um total de 189 alterações, 80 patogénicas e 109 potencialmente patogénicas (necessitam de ser avaliadas por estudos funcionais). As mutações encontradas em Portugal, na sua grande maioria, já foram descri-

tas noutros países. A mutação mais comum na população portuguesa é a p.(Ala431Thr) no gene *LDLR*, responsável por 11% dos casos e é comum em doentes do litoral alentejano. A mutação Pr\_ex2+ex8\_ex12del no gene *LDLR*, que leva a uma deleção de grande parte do gene *LDLR* sendo considerada uma mutação grave pois não há produção da proteína do recetor das LDL, é mais comum no norte do País. Esta e outras três mutações no gene *LDLR*, (p.Asp224Asn), p. (Arg406Trp),

sendo que apesar da baixa percentagem, Portugal está entre os dez países com mais casos identificados.

Embora haja registo do estudo da FH na maioria dos países, a FH ainda está sub-diagnosticada no mundo inteiro e esforços devem ser feitos tanto na identificação clínica quanto genética desses doentes. Uma vez que a maioria dos países demonstraram capacidade para realizar o diagnóstico genético da FH, a aprovação governamental e financiamento em

---

## Um indivíduo com uma mutação funcional num dos três genes que causa FH tem um risco 16 vezes superior de sofrer uma doença cardiovascular precoce em relação a outro indivíduo com os mesmos valores de LDL mas sem mutação funcional

---

p.(Gly545Trp)), são responsáveis por 23% dos casos identificados. Nos restantes 66% dos doentes foram encontradas mutações isoladas. No EPHF foram também identificados dez casos índice com a forma mais grave da doença, a forma homocigótica, tendo todos, exceto um, mutações no gene *LDLR*. Entre estes casos só um é uma criança sendo os restantes adultos, a maioria com doença cardiovascular prematura. O EPHF conseguiu até à data identificar 3,8% dos 20 000 portugueses que se calcula terem FH (com base na prevalência de 1/500); esta situação de sub-diagnóstico é semelhante em todos os países

cada país para o *screening* em grande escala, conforme recomendado pela Organização Mundial da Saúde em 1998 (WHO 1998), seriam de extrema importância para melhorar a identificação e prognóstico dos doentes com FH. As ferramentas de laboratório foram aperfeiçoadas durante os últimos 20 anos e estamos agora mais capazes do que nunca de identificar corretamente estes doentes. Além disso, vários tratamentos farmacológicos foram desenvolvidos e demonstraram ser eficazes na diminuição do elevado risco cardiovascular destes doentes cuja implementação pode mudar a vida destas pessoas.

---

### Referências

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. 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: 3478–90
2. Catapano A, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Hear J.* 2016; 37: 2999-3058
3. Henderson R, O’Kane M, McGilligan V, et al. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci.* 2016; 23: 39
4. Santos RD. Phenotype vs. genotype in severe familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol.* 2017; 28:130-135
5. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 2578-89
6. 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;18:316–24