



## Pedro Marques da Silva

Consultor de Medicina Interna. Especialista de Farmacologia Clínica e Hipertensão Clínica.

Núcleo de Investigação Arterial e Consulta de Hipertensão e Dislipidemias da Unidade Funcional Medicina IV, Hospital de Santa Marta – Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE.

### Revisão

# Metabolismo lipídico e diagnóstico das dislipidemias primárias

**Palavras-chave:** Dislipidemias primárias; Genética; Lipoproteínas; Metabolismo lipídico

### Resumo

O tratamento das dislipidemias é um imperativo ético na abordagem do doente em risco cardiovascular. O conhecimento do metabolismo das lipoproteínas, a expressão fenotípica de uma dislipidemia e a compreensão dos processos e elementos fisiopatológicos relacionados constituem a base de uma estratégia fundamentada e racional no doente em risco.

A abordagem de um indivíduo com dislipidemia passa por um diagnóstico criterioso, de base laboratorial. Com uma clínica e uma semiologia escassa, mas interessante, o diagnóstico assenta na compreensão do metabolismo lipoproteico, na confirmação laboratorial da dislipidemia e na determinação de uma possível causa genética (as dislipidemias primárias, que são motivo deste artigo), na exclusão de uma causa secundária (que pode coexistir, influenciar ou modular a dislipidemia principal) e na decisão de tratar, adequando abordagens à melhor evidência científica.

### Introdução

O conhecimento do metabolismo das lipoproteínas, a expressão fenotípica de

uma dislipidemia e a compreensão dos processos e elementos fisiopatológicos relacionados constituem a base de uma estratégia fundamentada e racional no doente em risco.

O tratamento das dislipidemias, em muitos casos, surge como um imperativo ético na abordagem do doente em risco cardiovascular (CV). No entanto, esta abordagem deve entroncar-se numa estratégia mais larga de prevenção da doença, de redução do risco global e prolongamento da vida. Fundamenta-se, por isso, na apreciação judiciosa do risco absoluto individual – o que implica a avaliação da idade e do sexo, do estado geral de saúde, da evidência clínica de aterosclerose, do perfil lipídico e da coexistência de outros fatores de risco não lipídicos (diabetes *mellitus*, hipertensão, obesidade, tabagismo, etc.) – e na definição de uma proposta terapêutica – que não necessariamente farmacológica – de redução do risco.

A abordagem de um indivíduo com dislipidemia passa por um diagnóstico criterioso, de base laboratorial. Com uma clínica e uma semiologia escassa, o diagnóstico repousa na compreensão do metabolismo lipoproteico (moduladora da escolha do

tratamento e facilitadora da mais completa definição dos doentes que dele beneficiam), na confirmação laboratorial da dislipidemia e na determinação de uma possível causa genética (dislipidemias primárias), na exclusão de uma causa secundária (dislipidemias secundárias) – que pode coexistir, influenciar ou modular a expressão da dislipidemia primária – e na decisão de tratar, adequando abordagens à melhor evidência científica, que será sempre cotejada pela experiência clínica e pelas expectativas e desejos do doente.

A modificação da dieta e dos estilos de vida deve ser um elemento central no tratamento de uma dislipoproteinemia, impossível de ser subestimada face a uma qualquer estratégia farmacológica. É fundamental não esquecer que a modificação da dieta e dos estilos de vida é capaz de modular significativamente o impacto dos vários fatores de risco, independentemente dos seus efeitos e da eficácia hipolipidemiante. Por isso, além da dieta, devemos insistir na prática regular de atividade física, na paragem dos hábitos tabágicos, no controlo do *stress* e outros fatores psicossociais e na manutenção do peso ideal.

No entanto, em muitos casos, a dieta e a modificação de estilo de vida têm de ser complementadas pela instituição atempada e racional de medidas farmacológicas, tendentes a corrigir a dislipoproteinemia subjacente (e os riscos que acarreta). A escolha de um fármaco hipolipidemiante, para além de assentar na facilidade de administração e no perfil de efeitos adversos (que se reflete na aderência do doente ao tratamento) e de segurança a longo prazo, assenta, necessariamente, na expressão fenotípica da dislipidemia que se quer tratar (e no efeito farmacológico modificador do perfil lipoproteico visado) e nos efeitos conhecidos na doença aterosclerótica, nos diversos objetivos vasculares e, naturalmente, na mortalidade total.

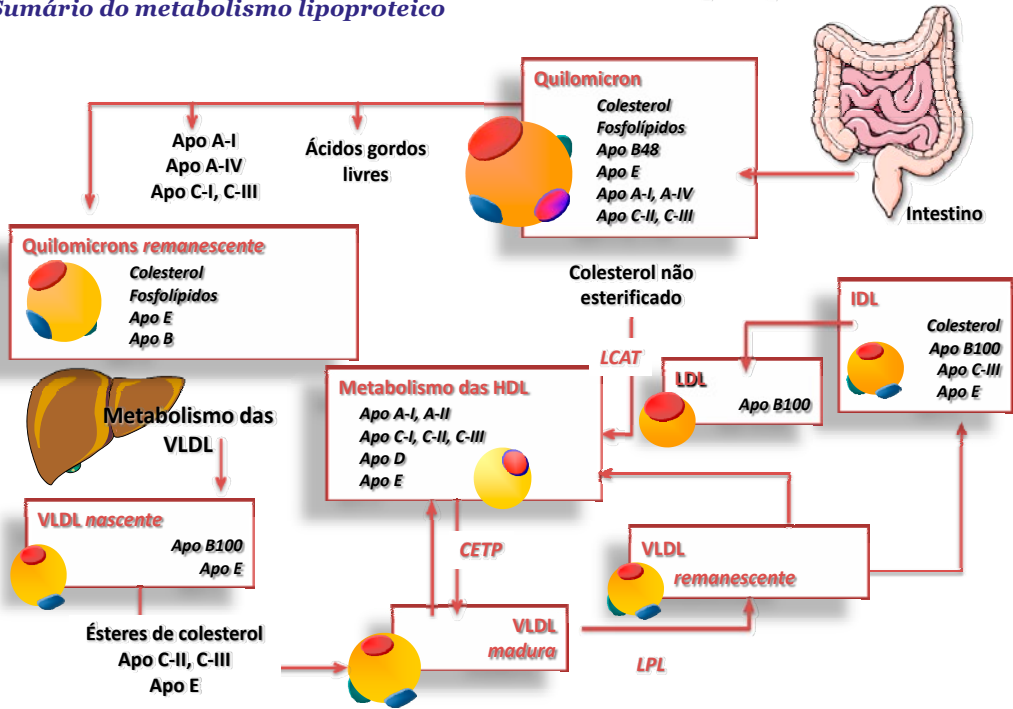
## Lipoproteínas e metabolismo lipoproteico

Os lípidos são transportados no plasma sob a forma de lipoproteínas, estruturas esféricas complexas, estrutural e funcionalmente diversas, constituídas por uma porção lipídica e uma outra proteica. Os triglicéridos (TG) e os ésteres de colesterol (EC), porque hidrófobos, vão constituir o núcleo central das lipoproteínas, enquanto o colesterol livre (não esterificado) e os fosfolípidos, mais hidrofílicos, vão, conjuntamente com as proteínas (apolipoproteínas ou, simplesmente, apoproteínas), localizar-se à superfície e constituir a interface entre o plasma e o núcleo exclusivamente lipossolúvel.

Tradicionalmente, as lipoproteínas plasmáticas são agrupadas em cinco classes principais e em várias subclasses, de acordo com a sua densidade de flocação: quilomicrons, VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade), IDL (lipoproteínas de densidade intermédia), LDL (lipoproteínas de baixa densidade) e HDL (lipoproteínas de alta densidade). Frequentemente, é referida ainda a lipoproteína (a) [Lp(a)], com uma estrutura diversa das outras, resultado da presença de uma molécula de apo(a) – mais raramente duas – ligada por uma ou mais pontes dissulfureto à molécula de apoB-100, está presente no plasma em concentrações muito diversas (de menos de 2 mg/dl até mais de 200 mg/dl).

O metabolismo das diferentes lipoproteínas é regulado e direcionado pela sua fração proteica. As apoproteínas, enquanto elemento estrutural fundamental, promovem a estabilização e a solubilização das respetivas lipoproteínas, interatuam com os fosfolípidos, reconhecem e ligam-se a recetores celulares específicos e regulam a atividade de algumas enzimas (e outros elementos) que condicionam e modulam o metabolismo lipídico.

### Sumário do metabolismo lipoproteico



### Sumário do metabolismo lipoproteico

A principal função do metabolismo lipoproteico centra-se no transporte dos TG e colesterol do intestino e do fígado para os locais de reserva e utilização metabólica.

Por isso, globalmente, pode ser entendido como duas vias, mais ou menos semelhantes, quase simétricas: a *via exógena*, que compreende a absorção e o transporte das gorduras da dieta até ao fígado (e aos tecidos) e a *via endógena*, que abarca o transporte (e o metabolismo) das VLDL produzidas no hepatócito; há ainda uma 3.<sup>a</sup> via, que suporta o *transporte reverso do colesterol e o metabolismo das HDL* e está relacionada com a condução do colesterol, possivelmente em excesso, dos tecidos periféricos para o fígado. A par dos elementos referidos, proteínas diversas - apoproteínas, enzimas plasmáticas, proteínas de transferência de lípidos, receto-

res celulares (de lípidos e lipoproteínas) e transportadores lipídicos - participam de forma integrada e relacional nestas vias e contribuem, de forma significativa, para a homeostasia global do metabolismo lipídico (e para as funções gerais dos lípidos no organismo).

#### Via exógena

As gorduras alimentares, depois de emulsionadas e misturadas com os sais biliares e com as lípases pancreáticas, são absorvidas no jejuno. Nos enterócitos, os ácidos gordos (AG) e o colesterol derivados da dieta são esterificados, de modo a reconstituir os TG e a formar, conjuntamente com a apoB-48 (sintetizada no intestino) e a ação combinada da MTP (proteína microsomal de transferência de TG), as *quilomicra* que entram na circulação (vindas do sistema linfático) – constituindo a parte mais significativa da *lipidemia pós-prandial*.

Note-se que as quilomicra e as VLDL são processadas (síntese e secreção) a nível intracelular (no enterócito e no hepatócito, respetivamente), enquanto as HDL são sintetizadas fora das células (a nível extracelular).

Durante a passagem pela circulação sistémica as quilomicra adquirem – a partir das HDL – apoE e apoC-I, C-II e C-III, ao mesmo tempo que os TG são hidrolisados, pela lipoproteína lípase (LPL), em ácidos gordos livres (AGL), que são depois armazenados nos tecidos periféricos (de novo, sob a forma de TG), convertidos em energia ou reutilizados na síntese de outras lipoproteínas pelo fígado. Deste processo resultam as *quilomicra remanescentes*, mais pobres em TG e mais ricas em colesterol, rapidamente depuradas da circulação principalmente, mas não exclusivamente, através do *recetor das remanescentes (LRP)*. Entretanto, o *excesso* de lípidos e de apoproteínas – nomeadamente apoC, proveniente das formas remanescentes das quilomicra – recolhem às HDL nascentes, contribuindo para a permanente reciclagem e remodelação das lipoproteínas no plasma (e entre o plasma e o hepatócito).

### Via endógena

As *VLDL*, sintetizadas no fígado a partir dos TG e fosfolípidos (PL) (sob a ação da MTP; a falta de MTP ou a não disponibilidade de lípidos leva à degradação intracelular hepática da apoB-100 e à ineficácia da síntese e secreção de VLDL), entram na circulação e sofrem um processo semelhante ao descrito para as quilomicra. Desde a sua constituição – ou adquiridas na circulação – as VLDL têm apoB-100, apoE e várias formas de apoC, importantes para a modulação do seu metabolismo (por exemplo, a apoE é o ligando de reconhecimento pelos recetores LRP e LDL, enquanto que apoC-II – juntamente com a apoA-V – é um elemento central no metabolismo das VLDL, como ativador da LPL).

De facto, as VLDL, na circulação, são hidrolisadas pela LPL (e também pela *lípase hepática dos triglicéridos*) e são progressivamente convertidas em partículas cada vez mais pequenas e mais ricas em colesterol (as VLDL *remanescentes* ou IDL), posteriormente depuradas pelo fígado (via recetor apoE) ou convertidas em LDL. Finalmente, as LDL resultantes da *cascata lipolítica das lipoproteínas* são captadas no fígado e nos tecidos periféricos, via recetor LDL apoB-100 (LDLR).

### Transporte reverso do colesterol

As HDL são um conjunto heterogéneo de lipoproteínas, diversas do ponto de vista estrutural e funcional. Podem ter origens diferentes: serem segregadas pelo fígado, sintetizadas diretamente pelo intestino (num e noutro caso sob a forma de HDL *nascentes*), resultar de *restos* redundantes do catabolismo das lipoproteínas ricas em TG (TGRL) ou derivarem da interconversão das HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub> – pela ação da CETP (proteína de transferência dos ésteres de colesterol), da PLTP (proteína de transferência de PL) ou da lípase hepática (HL). Depósitos de apoE e apoC para as lipoproteínas que delas carecem, as HDL são elementos fundamentais no transporte do *excesso* de colesterol de volta para o fígado.

Este processo, inicialmente muito contestado, tem vindo progressivamente a ser esclarecido. Resulta da aquisição pelas HDL (ou pelas apoA-I) de PL e de colesterol não esterificado das células, através do recetor ABCA1 ou da PLTP (que favorece a fusão entre HDL nascentes), da troca de EC e de TG entre as HDL<sub>2</sub> e as VLDL/LDL (via CETP) e da ligação das HDL, através do SR-B1, ao fígado (e tecidos produtores de esteróides), com transferência direta, seletiva, de EC para estas células e captação de colesterol das células periféricas.

## Síntese de colesterol

O colesterol é um componente fundamental dos tecidos, que entra na constituição das membranas celulares e é um precursor essencial da síntese de vitaminas, hormonas esteróides e ácidos biliares. Pode existir, no organismo, como colesterol livre ou esterificado; este último predomina no córtex da suprarrenal, no plasma (resultante da atuação da LCAT) e na placa aterosclerótica.

A larga maioria dos tecidos é capaz de sintetizar colesterol *de novo* a partir de acetil-coenzima A. Em condições fisiológicas, a quase totalidade do colesterol do organismo é produzido no fígado e na porção distal do intestino delgado. O restante procede da dieta (com taxas de absorção muito variáveis, entre 35-50%) ou da reabsorção do colesterol biliar, previamente excretado sob a forma de colesterol livre ou de ácidos biliares.

Um indivíduo adulto produz, em média, cerca de 9 mg/kg/dia de colesterol (variável com o teor do colesterol da dieta, mas cerca de duas a três vezes superior ao colesterol absorvido no intestino). A síntese endógena, intracelular, do colesterol, é muito complexa. Envolve mais de 30 reações enzimáticas diferentes e começa com a formação de mevalonato, a partir da condensação de três moléculas de acetato; após a formação de HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A), dá-se a sua redução em ácido mevalónico pela *reductase da HMG-CoA*. Posteriormente, este composto é transformado, por condensações sucessivas, em esqualeno, que, após a sua ciclização em lanosterol, é convertido em colesterol.

O balanço de colesterol no organismo – que compreende a sua síntese e absorção, a sua utilização como substrato biológico e a sua excreção biliar e fecal – é, em última análise, mantido e regulado pelo próprio colesterol. Assim, quando aumenta a sua excreção ou diminui a sua absorção

## Quadro 1 Dislipidemias primárias

Dislipidemias primárias
Hipertrigliceridemias primárias
Hipercolesterolemias primária
Hiperlipidemias mistas primárias
Alterações primárias das HDL
Hipobetalipoproteinemias primárias

aumenta a sua síntese endógena; pelo contrário, a maior chegada ou a maior acumulação de colesterol nos tecidos leva à inibição da sua síntese.

Esta exposição breve do metabolismo lipoproteico constitui o fundamento do sumário das diferentes dislipidemias primárias, em alguns casos monogénicas, com significado clínico seguro (Quadro 1).

### Hipertrigliceridemias primárias (Quadro2)

#### Quilomicronemias primárias

O fenótipo lipídico da hipertrigliceridemia marcada, com grande aumento de quilomicra e VLDL é raro e, geralmente, autosómico recessivo (sendo, muito frequente, a consanguinidade). Na forma homozigótica há uma hiperlipidemia tipo I (ou V), com aumento muito marcado de TG (5 000-10 000 mg/dl) e também do colesterol total

## Quadro 2 Hipertrigliceridemias primárias

Hipertrigliceridemias primárias
Quilomicrominemia primária
Défice familiar de LPL
Défice de apolipoproteína CII
Hipertrigliceridemia familiar

(CT  $\approx$  500-1 000 mg/dl) – a relação TG/CT é  $\geq$  5; na forma heterozigótica, os TG podem estar aumentados ou serem normais [mas com uma marcada hipertrigliceridemia (hiperTG) pós-prandial] e aumento da apoB, exprimindo-se como uma hiperlipidemia tipo IV (com redução de HDL-C). Clinicamente manifesta-se por pancreatite, dor abdominal, xantomas eruptivos, *lipaemia retinalis* e hepatoesplenomegalia. Biologicamente envolve o défice familiar de LPL, o défice homozigótico da apoC-II (mais rara), o défice de GPIHBPI (a GPIHBPI está ancorada nas células endoteliais e «apanha» a LPL do espaço intersticial e transporta-a até ao lúmen capilar) e mutações da *APOA5* e da caveolina-1.

### Défice familiar da LPL

**Prevalência:** Homozigotia ou heterozigotia dupla: 1/1 000 000 indivíduos; heterozigotia: 1/500 indivíduos.

**Genética:** Autossômica recessiva (consanguinidade frequente).

**Causa:** Défice da LPL ( $\rightarrow$  perturbação da hidrólise e acumulação plasmática de quilomicra e remanescentes;  $\rightarrow$  diminuição da síntese hepática de VLDL;  $\rightarrow$  redução das IDL, LDL e HDL. Fenótipos análogos pela: (1) presença, no plasma, de um inibidor da lipoproteína lípase ou (2) insuficiências na dimerização da enzima. Ação de lípases pancreáticas  $\rightarrow$  irritação química (ácidos gordos e lisolecitina)  $\rightarrow$  pancreatite recorrente.

**Clínica:** *Forma homozigótica:* síndrome quilomicronémica (desde a infância): episódios recorrentes de dores abdominais e pancreatite (as dores recorrentes abdominais não prenunciam, necessariamente, crises de pancreatite), um e outro caso, mais relevantes com hiperTG extrema ( $>$  2000 mg/dl). Xantomas eruptivos, *lipaemia retinalis* (fundoscopia), sem perturbações visuais, e hepatoesplenomegalia ( $\rightarrow$  esteatose hepática e acumulação de TG nas células reticuloendote-

liais). Outros sintomas: enrubescimento facial (com o álcool), perturbações psiquiátricas (depressão/demência) e mnésicas e dispneia.

Hiperlipoproteinemia de tipo I com hiperTG ( $>$  1000 mg/dl) e hiperquilomicronemia, redução das VLDL e LDL e diminuição marcada das HDL. Soro hiperlipémico, leitoso, com anel de quilomicrons. Atividade da LPL, pós-administração de 5000 UI de heparina IV,  $<$ 10% do valor normal. Eventual análise genética para designar mutação responsável, no braço curto do cromossoma 8. Interferência da quilomicronemia nas determinações laboratoriais (pseudohiponatremia); amilase sérica (e amilásúria) habitualmente normal («espúria» pela presença de um inibidor ou de uma hiperTG marcada)

**Forma heterozigótica:** portador assintomático. TG ligeira ou moderadamente elevados, hiperTG pós-prandial, com aumento do colesterol das VLDL e das apoB e redução das HDL (hiperlipidemia de tipo IV).

### Défice de apolipoproteína C-II

**Prevalência:** Muito rara; heterozigotia  $\approx$  1/10 000 indivíduos.

**Causa:** Marcada insuficiência na lipólise das TGRL, na forma homozigótica, e redução da apoC-II em 30 a 50%, nas formas heterozigóticas  $\rightarrow$  acumulação plasmática de quilomicra e/ou VLDL.

**Genética:** Autossômica recessiva. Mutação nos exões do gene regulador da síntese de apoC-II, no braço longo do cromossoma 19.

**Clínica:** *Forma homozigótica:* síndrome quilomicronémica. Fenótipo de tipo I ou V. Soro turvo, opalescente, no fenótipo de tipo V, indiciando a acumulo de VLDL no plasma. Diagnóstico repousa na deteção/quantificação da apoC-II nas VLDL.

**Formas heterozigóticas:** sem significado clínico ou hiperTG discreta.

### Hipertrigliceridemia familiar

**Genética:** Autossômica dominante, com penetrância variável (especialmente nas crianças).

**Causa:** Hiperprodução de VLDL, ricas em TG, com secreção quase normal de apoB e aumento da fração catabólica da apoA-I. Situações secundárias que acentuam a síntese de VLDL agravam a doença. Maior produção e alteração da absorção intestinal de ácidos biliares.

**Clínica:** 2 fenótipos predominantes:

*hiperlipoproteinemia familiar de tipo IV:* hiperTG moderada, com diminuição das HDL, do LDL-C (pode estar normal) e das apoB-LDL; exacerbada pelos estrogénios ou corticosteróides;

*hipertrigliceridemia familiar de tipo V:* mais rara (frequente sobreposição familiar com a tipo IV), aumento marcado das VLDL (e das quilomicra) e moderado do colesterol (redução do LDL-C e HDL); agravada pela obesidade, diabetes, 3.º trimestre da gravidez, hábitos alcoólicos e uso de fármacos «hipertrigliceridémicos».

Mais intensa na hipertrigliceridemia de tipo V, com formas, mais ou menos completa, da síndrome quilomicronémica.

### Hipercolesterolemias primárias (Quadro 3)

O fenótipo de hipercolesterolemia grave deriva da regulação da atividade do LDLR. A hipercolesterolemia familiar (FH) é o protótipo das doenças que afetam o LDLR (cinco alterações genéticas afetam o LDLR *per se* ou têm impacto da atividade LDLR), mas outras alterações primárias expressam-se por uma hipercolesterolemia grave (e. g. défice de 7- $\alpha$ -hidroxilase e sitosterolemia, por mutação do ABCG5/G8).

Podem existir fenocópias da hipercolesterolemia familiar (homozigótica) primárias, derivadas da presença de alterações primárias da atividade do LDLR (ou, tam-

### Quadro 3 Hipercolesterolemias primárias

Hipercolesterolemias primárias
Hipercolesterolémias autossômicas dominantes (Hipercolesterolemia familiar – FH): Hipercolesterolémia familiar «clássica» Défice familiar de apoB-100 (FDB) Hipercolesterolémia autossômica dominante (FH3 ou Hcola3)
Hipercolesterolémia autossômica recessiva
Sitosterolemia (Fitosterolemia)
Défice da 7 $\alpha$ -hidroxilase
Hipercolesterolemia poligénica

bém, da forma dominante de disbetalipoproteinemia) ou de formas secundárias de dislipidemias (com xantomias): cirrose biliar, atresia biliar congénita, síndrome de Alagille (haploinsuficiência do gene *JAGGED1*, no braço curto do cromossoma 20, com colestase neonatal), mieloma ou doença de Wolman (défice da lipase ácida lisossômica).

### Hipercolesterolemias autossômicas dominantes (hipercolesterolemias familiares)

Resultam da presença de defeitos no LDLR, apoB e PCSK9 (na forma autossômica dominante). Os defeitos na LDLRAP1 (*LDLR adaptor-related protein 1*), chaperona específica do fígado no posicionamento adequado do LDLR no lado vascular da membrana plasmática, dão origem a uma forma autossômica recessiva.

### Hipercolesterolemia familiar (FH) «clássica»

Incidência: Forma heterozigótica: 1/200-500; forma homozigótica, mais rara: 1/1 000 000.  
Genética: Autossômica codominante.

**Causa:** Anomalia no gene do *LDLR* (cromossoma 19p13.1-p13.3) → redução (absoluta/relativa) dos recetores de membrana → alteração da depuração das lipoproteínas dependentes do *LDLR* (ausência de interiorização das LDL → aumento do LDL-C → perturbação da atividade da HMG-CoAR → incremento da síntese celular de colesterol) → aumento das LDL circulantes e da síntese de apoB, da secreção de LDL e/ou da conversão das IDL em LDL.

**Forma homozigótica** (mais rara e mais grave da doença): *receptor-negativo* com <2% da atividade do *LDLR* ou *receptor-deficiente* com 2-25% da atividade do *LDLR*.

**Forma heterozigótica** - legado genético de um gene mutante (mais comum) ou presença de dois genes mutantes (ou de dupla heterozigotia)

**Clínica:** Fundamental os antecedentes familiares e a história progressiva de DC prematura.

**Forma homozigótica:** diagnosticada na infância, com valores extremos de CT ( $\geq 600$  mg/dl) e de LDL-C ( $\geq 500$  mg/dl, não tratada, ou LDL-C  $\geq 300$  mg/dl, em tratamento); xantelasmas, xantomas cutâneos (planares ou tuberosos) ou tendinosos (antes dos 10 anos) e arco córneo; risco de estenose (valvular ou supra-valvular) aórtica (envolvimento da raiz da aorta e do ostium coronário).

**Forma heterozigótica:** maior benignidade, com CT e LDL-C variáveis (LDL-C  $\geq 190$  mg/dl) – LDL-C está mais dependente dos fatores ambientais (e genéticos) coexistentes que na forma homozigótica – e com muitos dos sinais referidos; o prognóstico clínico dependente muito dos valores de LDL-C (e da carga temporal de exposição), mas, também, da presença de outros fatores de risco. Além dos xantomas tendinosos (por vezes, com tendinite

e dor localizada), pode haver outras manifestações musculoesqueléticas (poliartrite migratória ou monooligoartrite).

A identificação e caracterização molecular que está na base da FH, raramente essencial para o diagnóstico clínico e para o tratamento da doença, passa pela quantificação da atividade do recetor e pelo diagnóstico genético da doença. O principal proveito da deteção de uma variante genética funcional significativa é o fundamento de um diagnóstico inequívoco e a simplificação do rastreio familiar em cascata. Na falta de critérios clínicos absolutos na FH têm sido adotadas algumas grelhas diagnósticas (e.g. critérios de *Simon Broome*, de *Netherlands Dutch Lipid Clinics* e do programa *Med-Ped*), com um valor discriminativo variável. Assim devem ser rastreados todos os indivíduos em que haja HF no caso índice ou num familiar, com CT  $\geq 310$  mg/dl num adulto ou num familiar de 1.º grau direto (considerar quando LDL-colesterol  $\geq 190$  mg/dl) - nas crianças (ou crianças na família) deve-se considerar um CT  $\geq 230$  mg/dl, LDL-C  $\geq 160$  mg/dl ou não HDL-C  $\geq 190$  mg/dl –, doença coronária prematura no doente ou num familiar de 1.º grau, xantomas tendinosos no indivíduo ou num familiar de 1.º grau, ou morte cardíaca súbita prematura num membro da família.

### **Défice familiar da apoB-100 (FDB)**

**Causa:** Presença de apoB-100 *anormal* → alteração da conformação da proteína → ligação imperfeita ao *LDLR* (sem afetação da depuração de remanescentes, via apoE). Presença de, pelo menos, quatro mutações distintas, em codões quase contíguos, no braço curto do cromossoma 2; mutação mais frequente no codão para a arginina 3500 do *gene da apoB-100*, substituída pela glutamina (Arg<sub>3500</sub>Gln): *mutação apoB<sub>3500</sub>*.



**Clínica:** Hipercolesterolemia moderada (com elevação – de ligeira a marcada – do LDL-C), em muitos casos refratária ao tratamento, com TG normais.

Sem características específicas (xantelasma, xantomas tendinosos, aterosclerose prematura). Apresentação similar à FH heterozigótica.

### **Hipercolesterolemia autossômica dominante (FH3 ou Hchola 3)**

A forma heterozigótica da FH3 é muito semelhante à FH heterozigótica (ou à FDB), mas deriva de uma mutação com «ganho de função» no gene *PCSK9* (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9), localizado no cromossoma 1 (1p34.1-p32), relacionado com a clivagem proteolítica e a degradação aumentada do LDLR (e possível aumento da síntese hepática de apoB-100).

### **Hipercolesterolemia autossômica recessiva**

**Prevalência:** Muito rara (< 1/5 000 000).

**Genética:** Autossômica recessiva (consanguinidade frequente).

**Causa:** Mutação do gene *LDLRAP1* (cromossoma 1), que codifica uma proteína adaptadora, específica dos hepatócitos, essencial para a ancoragem do LDLR à membrana celular (e para a normal interação do complexo LDLR-LDL, com endocitose das LDL).

**Clínica:** Hipercolesterolemia grave (≈ formas homozigóticas da FH), com LDL-C 250-800 mg/dl. Sem características específicas: xantomas tendinosos, por vezes volumosos, xantelasma, arco córneo e aterosclerose prematura, com especial predileção para as artérias carotídeas. Cerca de 30% dos doentes têm HDL-C < 40 mg/dl. Boa resposta à terapêutica antilipidémica (com estatinas).

### **Sitosterolemia (fitosterolemia)**

**Causa:** Defeito no efluxo celular de esteróis (hepatócitos e enterócitos), por mutação de um de dois genes adjacentes, *ABCG5/G8* (braço curto do cromossoma 2) → acumulação de esteróis vegetais (sitosterol, campesterol, estigmasterol, ...) no plasma e nos tecidos.

**Clínica:** Desde a infância ou 1.<sup>a</sup> – 2.<sup>a</sup> década de vida. Xantomatose exuberante, xantelasma, arco córneo e, por vezes, anemia hemolítica. Hipercolesterolemia (país com CT normal) e níveis plasmáticos elevados de esteróis vegetais (limite superior do normal: 0,5% do total de esteróis plasmáticos). Resposta superior à restrição de colesterol na dieta (ou à introdução de ezetimiba).

### **Défice da 7 α-hidroxilase**

**Causa:** Défice da 7 α-hidroxilase do colesterol (*CYP7A1*), a 1.<sup>a</sup> das enzimas da síntese de ácidos biliares → défice da síntese de ácido cólico → redução da atividade do LDLR → alteração da homeostasia endógena do colesterol e hipercolesterolemia; em alguns casos, pode coexistir hiperTG.

**Clínica:** *Forma homozigótica* com elevação do CT (300-400 mg/dl) e litíase biliar. Deficiente resposta às estatinas (← acumulação intracelular de colesterol nos hepatócitos).

### **Hipercolesterolemia poligénica (hipercolesterolemia exógena)**

**Prevalência:** Forma mais comum de hipercolesterolemia primária, a prevalência depende dos níveis de *normalidade* considerados.

**Causa:** Transmissão genética não definida: interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais (vários genes influentes, não determinantes, relacionados com a homeostasia endógena do colesterol e ambientais, que modulam a expressão fenotípica). Cerca de 10% das FH – mutação negativa – derivam da acumu-

lação de diversos alelos determinantes no aumento do LDL-C; o componente poligénico sobre o LDL-C pode também modular a concentração plasmática do LDL-C na FH.

**Clínica:** CT e LDL-C variáveis, moderadamente elevados, favorecedores da aterosclerose (ou do ambiente onde esta decorre). Ausência das características clínicas apontadas nas formas mais graves: pode haver xantelasma (nunca xantomas) e arco córneo.

### Hiperlipidemias mistas primárias

Colesterol e TG elevados, com ou sem redução do HDL-C (Quadro 4).

### Hiperlipidemia combinada familiar (hiperapobetalipoproteinemia)

**Prevalência:** Relativamente comum, cerca de 2-3% na população geral (nos doentes coronários atinge os 10%);  $\approx$  1:100

**Genética:** Encarada como uma doença poligénica, com elevada penetrância (provavelmente autossómica dominante), que pode resultar de polimorfismos variados, nomeadamente do *cluster* genético apoA-I/C-III/A-IV/A-V ou de fatores nucleares vários (e.g. USF1, TCF7L2, HNF4alfa).

**Causa:** Não completamente esclarecida. Traço comum: aumento de secreção hepática de apoB-100 e TG, com diminuição da depuração pós-prandial das

TGRL e da remodelação das VLDL e LDL; favorecida pela resistência à insulina e/ou alterações do metabolismo dos AG e da atividade metabólica das diversas lipases, nomeadamente da HL (lipase hepática), destacando-se o possível papel da CETP.

**Clínica:** Expressão fenotípica muito diversa (na mesma família ou no mesmo indivíduo – em períodos diferentes da vida – podem coexistir hipercolesterolemias, hiperTG ou hiperlipidemias mistas) e diagnóstico difícil. A *história familiar é fundamental*: a dislipidemia só aparece depois dos 20-25 anos e é extraordinariamente rara na infância; as crianças < 10 anos não têm hipercolesterolemia pura (neste grupo etário, a hiperTG é, geralmente, a 1.ª manifestação da doença). Risco de aterosclerose e de desenvolvimento precoce de doença coronária. Com alguma frequência, xantelasma ou arco córneo; excecional, xantomas tuberosos, inexistentes, xantomas tendinosos. Alterações metabólicas associadas: intolerância à glicose e disglucemia, obesidade, resistência à insulina e hiperuricemia.

Expressão laboratorial variada: aumento, normalmente modesto, do CT (250-350 mg/dl), LDL-C e/ou TG (200-400 mg/dl), por vezes com alternância do perfil lipídico (com fenótipos tipos IIa, IIb, ocasionalmente IV e, mais raramente, V); HDL-C tendencialmente diminuído (especialmente com hiperTG mais marcada) e aumento da apoB (com excesso de LDL pequenas e densas – *fenótipo B das LDL*), por diminuição do substrato «formador» das HDL e do seu enriquecimento em TG, maior funcionamento da HL, com alteração do catabolismo das lipoproteínas com apoB, ou maior atividade da transferência de ésteres de colesterol, pela CETP; LDL-C/apoB < 1,2.

### Quadro 4 Hiperlipidemias mistas primárias

Hiperlipidemias mistas primárias
Hiperlipidemia combinada familiar (hiperapobetalipoproteinemia)
Disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipidemia de tipo III)
Défice familiar de lipase hepática

A hiperlipidemia combinada familiar assenta na caracterização metabólica de uma dislipidemia definida: pelo aumento do CT e/ou TG em, pelo menos, dois membros da mesma família; pela variabilidade característica intraindividual e intrafamiliar do fenótipo lipídico; e pelo risco acrescido de doença coronária aterosclerótica. Apesar de não haver nenhum dado laboratorial fundamental, TG em jejum > 130 mg/dl com apoB > 120-125 mg/dl tem sido sugerido como um possível critério diagnóstico de hiperlipidemia combinada familiar.

*Nota:* Com expressão fenotípica clínica e laboratorial semelhante, foram descritas **síndromes de hiperapobetalipoproteinemia** (aumento da secreção hepática de apoB): síndrome metabólica ou hipertensão dislipidémica familiar (caracteristicamente com hiperTG, aumento – absoluto ou relativo – do LDL-C, fenótipo B das LDL e redução do HDL-C), com um incremento significativo do risco de doença coronária.

### **Disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipidemia de tipo III)**

*Prevalência:* 1/5 000 – 10 000 indivíduos ( $\pm$  5% dos doentes coronários).

*Genética:* Autossómica recessiva incompleta ou com baixo grau de penetrância, considerada, geralmente, associada ao fenótipo E2/2.

*Causa:* Isoforma de apoE2 (substituição da arginina pela cisteína na posição 158)  $\rightarrow$  diminuição da afinidade para o LDLR ( $\rightarrow$  atraso na depuração hepática)  $\rightarrow$  acumulação no plasma de remanescentes das VLDL, IDL e quilomicrons, ricos em colesterol, e aparecimento de lipoproteína anormal:  $\beta$ -VLDL. Enorme acumulação plasmática de remanescentes como resultado: da deficiente captação hepática (via LRP/LDLR); da produção hepática

aumentada de VLDL; das falhas na hidrólise dos TG, mediada pela inibição da LPL; e dos defeitos da hidrólise dos remanescentes, devidos à ativação diminuída da HL, por uma apoE2 metabolicamente menos capaz.

*Clínica:* Manifesta-se depois dos 20 anos (mais tardia nas mulheres, com a menopausa). Sinais físicos: estrias palmares de tom alaranjado (xantomas) – também noutras localizações e pregas cutâneas (plantares, cotovelos, zonas de flexão dos joelhos e virilhas), arco córneo, xantelasmas, xantomas tuberosos ou tuberoeruptivos e xantomas tendinosos. Fatores metabólicos e/ou ambientais relacionados com a maior produção de lipoproteínas ou com a perturbação da sua depuração aceleram a expressão fenotípica da dislipidemia: nefropatia, hipotireoidismo, diabetes (ou outras alterações do metabolismo lipoproteico), obesidade, menopausa (ou gravidez), alcoolismo e terapêutica com inibidores da protease do VIH. Risco elevado de doença coronária e de doença vascular periférica.

*Laboratório:* aumento comparável, moderadamente grave, do CT e TG ( $\approx$  300-400 mg/dl), frequentemente com valores normais do HDL-C e LDL-C quase sempre baixo ( $\rightarrow$  deficiente conversão das IDL em LDL). Relação VLDL-C/TG > 0,3 e rácio CT/TG > 0,42. Banda *beta* alargada no perfil das lipoproteínas: presença de  $\beta$ -VLDL anormal (pode ocorrer banda contínua das beta e prébeta-lipoproteínas). Confirmação diagnóstica: fenotipagem da apoE, com identificação da forma homozigótica de apoE2 (arg:cisteína, 158) ou outras mutações afetando a apoE (e.g. apoE Nagoya, R142S), que se conjuga com fatores metabólicos desencadeadores.

*Nota:* Descritos dois tipos mais raros: a **dupla pré-betalipoproteinemia**, forma

mais ligeira de hiperlipidemia de tipo III (presença de duas bandas electroforéticas na zona das VLDL) e a **pseudo-dislipoproteinemia de tipo III**, associada a um fenótipo diferente da apoE: E3/2, E4/3 ou E4/2, em ambos os casos com excesso de remanescentes.

### Défice familiar da lipase hepática

**Genética:** Autossómica recessiva, por mutação no braço longo do cromossoma 15 (muito rara).

**Causa:** Ausência de atividade da HL → alteração da conversão das VLDL em IDL e LDL → enriquecimento em TG das HDL e das LDL → acumulação de remanescentes de quilomicrons e  $\beta$ VLDL/IDL e redução notável das LDL.

**Clínica:** Xantomas eruptivos e palmares, arco córneo. Hiperlipidemia combinada, com elevação do CT (250-1500 mg/dl) e TG (400-8000 mg/dl); HDL-C normal ou ligeiramente diminuído (com aumento das HDL<sub>2</sub>). Rácio VLDL-C/TG < 0,3 (ao contrário da disbetalipoproteinemia).

### Alterações primárias das HDL (Quadro 5)

#### Hiperalfalipoproteinemia familiar (hipercolesterolemia HDL)

**Prevalência:** Incomum nas populações europeias, mais frequente noutras etnias (japoneses).

**Genética:** Nalguns casos é possível perceber uma base genética (provavelmente

autossómica dominante), noutros parece ser poligénica (interação de fatores genéticos e ambientais).

**Causa:** Desconhecida. Em alguns casos, possível relação com *défice da CETP* → redução da transferência de EC das HDL para as lipoproteínas com apoB → atraso na depuração metabólica de apoA-I e A-II → aumento da depuração da apoB (sobreexpressão do LDLR).

**Clínica:** Características clínicas diversas e com influência diversa no risco CV. Em termos gerais, tem sido encarada como uma *síndrome de longevidade*. HDL-C acima do percentil 90 (HDL-C > 60-70 mg/dl), com aumento das HDL<sub>2</sub>/HDL<sub>3</sub> e da apoA-I (sem modificação das apoA-II); diminuição da apoB e dos EC nas apoB-lipoproteínas.

#### Hipoalfalipoproteinemia familiar

**Genética:** Autossómica dominante. Possível relação com alterações mal definidas da lipase hepática ou do locus apoA-I/apoC-III/apoA-IV/apoA-V.

**Clínica:** Redução marcada do HDL-C (< 30 mg/dl no homem e < 40 mg/dl na mulher) e maior risco CV. Sem semiologia própria, a *história familiar e o reconhecimento de uma maior suscetibilidade para a doença vascular* têm papel central no diagnóstico.

#### Défice familiar de LCAT (lecitina colesterol aciltransferase)

**Genética:** Autossómica recessiva, mutação do gene *LCAT* (braço longo do cromossoma 16), com ausência da  $\alpha$ - e  $\beta$ -LCAT.

**Causa:** Significado clínico limitado à forma homozigótica: redução marcada da esterificação do colesterol < 20% do CT (derivados da ACAT intestinal) → acumulação do colesterol livre nas lipoproteínas e nos tecidos periféricos (córnea, membrana eritrocitária e glomérulos renais)

### Quadro 5 Alterações primárias das HDL

Alterações primárias das HDL
Hiperalfalipoproteinemia familiar (hipercolesterolemia HDL)
Hipoalfalipoproteinemia familiar
Défice familiar de LCAT
Doença Tangier

→ aumento, mais ou menos acentuado, dos TG plasmáticos; CT habitualmente normal (rácio colesterol livre/CT > 0,7), com redução das apoA e B e diminuição acentuada do HDL-C.

**Clínica:** Opacidades da córnea, com aspeto pálido e nebuloso, perturbações visuais, anemia hemolítica (com reticulocitose e eritrócitos *em alvo*) e nefropatia grave (proteinúria, hematúria e insuficiência renal, em adultos jovens). A acumulação de colesterol nos vasos pode levar a doença vascular prematura e a aterosclerose precoce. As formas heterozigóticas, apesar de apresentarem HDL-C mais elevado, têm maior risco CV.

HiperTG, CT habitualmente normal, com redução da apoA-I e apoB e diminuição acentuada do HDL-C (ausência *virtual* das HDL e valores aumentados de lipoproteína X (*Lp-X*) na eletroforese das lipoproteínas). Confirmação do diagnóstico: ausência da atividade plasmática da LCAT e análise do *gene da LCAT*.

**Nota:** Uma variante, a **doença do olho de peixe** (*fish-eye disease*) redonda também da mutação do gene *LCAT*, com falta só da  $\alpha$ -LCAT. Clinicamente com opacificação da córnea (perturbação da visão), hiperTG (aumento das VLDL/IDL e défice das HDL), sem diminuição dos EC, no plasma, e sem doença renal ou anemia.

Mutações pontuais do gene da *apoA-I* (ou deleções e rearranjos do *cluster apoA-I/apoC-III/apoA-IV/apoA-V*) podem determinar **défices de apoA-I** e reduções do HDL-C (< 10 mg/dl), com suscetibilidade aterosclerótica. No entanto, a substituição da cisteína por arginina na posição 173 do gene da apoA-I (**apoA-I<sub>Milano</sub>**) – autossômica dominante – determina hipoalfalipoproteinemia sem risco acrescido CV.

## Doença de Tangier

**Genética:** Autossômica recessiva, com mutação do gene *ABCA1*, no cromossoma 9q22-q31 (*ABCA1* é uma proteína de membrana que intervém no efluxo celular de colesterol e PL para a apoA-I, participando na homeostasia do colesterol e na formação das HDL).

**Clínica:** Hipolipidemia, com redução marcada do HDL-C (< 10 mg/dl) – ou de composição anormal (*HDL de Tangier* ou T – e, frequentemente, também do CT e LDL-C. Quadro clínico muito variável: hipertrofia das amígdalas (de cor alaranjada, tido como patognomónico, por acúmulo de EC ricos em carotenos), infiltração da córnea, hepatomegalia ligeira, linfadenopatia, neuropatia periférica e manifestações precoces de doença coronária, trombocitopenia e alterações eritrocitárias (estomatócitos e invaginações da membrana); células espumosas na mucosa rectal, com palidez e matização laranja acastanhada da mucosa.

## Hipobetalipoproteinemias primárias (hipobeta)

(Quadro 6)

Com um fenótipo expresso na redução marcada do LDL-C e CT e VLDL-C e TG normais ou baixos, pode ter também causas secundárias: anemia, disproteinemias,

### Quadro 6 Hipobetalipoproteinemias primárias (hipobeta)

Hipobetalipoproteinemias primárias (hipobeta)
Hipobetalipoproteinemia familiar
Hipolipidemia combinada familiar
Abetalipoproteinemia (abeta ou síndrome de Bassen-Kornzweig)
Doença de retenção de remanescentes (doença de Anderson)

hipertiroidismo, linfangiectasia intestinal com má absorção, enfarte do miocárdio e infecções e traumatismos graves.

### Hipobetalipoproteinemia familiar

**Prevalência:** Rara; forma heterozigótica, desconhecida:  $\approx 1/500-1\ 000$  indivíduos.

**Genética:** Autossômica dominante, por mutação do gene *apoB* (alguns casos associados a um loco de suscetibilidade no cromossoma 3p21 ou relacionados com mutações com «perda de função» da *PCSK9* → aumento da depuração hepática de LDL, via LDLR).

**Causa:** Síntese de formas truncadas de apoB-100 → redução da síntese e aumento da depuração das VLDL (com as formas anormais de apoB-100) → diminuição do LDL-C.

**Clínica:** Forma heterozigótica: assintomática, com níveis baixos de apoB e LDL-C. Esteatose hepática (com flutuação enzimática) e, ocasionalmente, intolerância e má absorção das gorduras; possível papel protetor da doença aterosclerótica.

**Forma homozigótica:** mimetiza por completo a abetalipoproteinemia.

### Hipolipidemia combinada familiar

Redunda da mutação *sem sentido* da *ANGPTL3* (gene da angiopoietina tipo 3) – cromossoma 4 -, inibidor duplo da LPL e da lipase endotelial, e determina redução do LDL-C, dos TG e do HDL-C (os níveis de LDL-C e TG são traços codominantes, enquanto que o HDL-C deriva do compostos genéticos).

### Abetalipoproteinemia (abeta ou síndrome de Bassen-Kornzweig)

**Genética:** Muito rara, autossômica recessiva (consanguinidade frequente), com mutação «com perda de função» (ou mutações pontuais «sem sentido») do gene *MTP*.

**Causa:** Formas truncadas da MTP com dé-

ficie de atividade → perturbação na formação de quilomicrons, no enterócito, e de VLDL, no fígado → valores extremamente baixos, no plasma, de CT, VLDL e LDL, com a inexistência quase completa de apoB (que condiciona um defeito na transferência dos lípidos para as HDL e no transporte de TG, exógenos e endógenos; o fornecimento celular de colesterol é mantido pelas HDL com apoE, mas, em muitos tecidos, há graves deficiências funcionais). As formas heterozigóticas, apesar de, em alguns casos, cursarem com redução ligeira do CT e LDL-C, têm, habitualmente, valores lípidos plasmáticos normais.

**Clínica:** Complexa, dominada pela má absorção intestinal de gorduras (no período neonatal, com vômitos, diarreia e desnutrição calórica e energética) e pela grave carência vitamínica (particularmente de tocoferol, mas também de vitaminas A e K). Intensa vacuolização gorda das células da mucosa intestinal, acompanhada de degenerescência gorda do fígado (esteatose hepática). Intolerância às gorduras, diarreia e esteatorreia, acantocitose, anemia hemolítica, dismetria, ataxia espinocerebelosa (por vezes, com atraso mental), espasticidade, miopatia e retinopatia pigmentar degenerativa (com perturbações visuais, perda da visão noturna e das cores e escotomas, podendo evoluir para cegueira). Por vezes, microcefalia e malformações digitais, aminoacidúria, hipogamaaglobulinemia ou hipoalbuminemia.

### Doença de retenção de remanescentes (doença de Anderson)

**Genética:** Muito rara, recessiva, com mutação do gene *SAR1B*.

**Causa:** O gene codifica uma pequena GTPase (*SAR1B*), envolvida no tráfico intracelular das quilomicra nas vesículas revestidas com COPII → alteração do transporte

de quilomicra através da sua via secretória nos enterócitos → acumulação de lípidos na parede intestinal (a síntese hepática de apoB – não alterada - justifica a LDL no plasma).

Clínica: Fenótipo semelhante à abetalipoproteinemia, com TG normais e redução marcada (mas não ausente) de LDL-C e apoB. Esteatorreia, má nutrição e atrasos no crescimento, mas sem sintomas neurológicos.

### Lista de Abreviaturas

<b>AG</b>	ácido gordo	<b>IDL</b>	lipoproteína de densidade intermédia
<b>AGL</b>	ácido gordo livre	<b>LCAT</b>	lecitina colesterol aciltransferase
<b>ANGPTL3</b>	gene da angiopoietina tipo 3	<b>LDL</b>	lipoproteína de baixa densidade
<b>CT</b>	colesterol total	<b>LDL-C</b>	colesterol das LDL
<b>CV</b>	cardiovascular	<b>LDL-R</b>	receptor LDL apoB-100
<b>EC</b>	ésteres do colesterol	<b>LDLRAP1</b>	LDL-R adaptor-related protein 1
<b>FDB</b>	défice familiar de apoB-100	<b>LP(a)</b>	lipoproteína (a)
<b>FH</b>	hipercolesterolemia familiar	<b>LPL</b>	lipoproteína lípase
<b>FH3</b>	hipercolesterolemia autossómica dominante	<b>LP-X</b>	lipoproteína X
<b>Hchola 3</b>	hipercolesterolemia autossómica dominante	<b>LRP</b>	receptor das remanescentes
<b>HDL</b>	lipoproteína de alta densidade	<b>MTP</b>	proteína microsomal de transferência de triglicéridos
<b>HiperTG</b>	hipertrigliceridemia	<b>PL</b>	fosfolípido
<b>HL</b>	lípase hepática	<b>TG</b>	triglicéridos
<b>HMG-CoA</b>	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A	<b>TGRL</b>	lipoproteína rica em triglicéridos
<b>HMG-CoAR</b>	HMG-CoA redutase	<b>VLDL</b>	lipoproteína de muito baixa densidade

### Bibliografia aconselhada:

*Nota: O carater particular do artigo explica a opção por uma bibliografia por ordem alfabética, sem as devidas chamadas no texto principal.*

Abifadel M, Elbitar S, El Khoury P, et al. Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential new class of anticholesterol drugs. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16: 439.

- Ballantyne CM. Clinical Lipidology. A Companion to Braunwald's Heart Disease, 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: Elsevier, 2015.
- Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11(6): 352-62.
- Brouwers MC, van Greevenbroek MM, Stehouwer CD, et al The genetics of familial combined hyperlipidaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8: 352-62.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014; 35: 2146-57.
- Durrington PN. Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management, 3<sup>rd</sup> edition. London: Hodder Arnold, 2007.
- Fellin R, Arca M, Zuliani G, et al. The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene.* 2015; 555: 23-32.
- Gaddi A, Cicero AFG, Odofo FO, et al. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 877-86.
- Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL, et al. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1821: 826-32.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 655-66.
- Hooper AJ, Burnett JR. Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16: 423.
- Hopkins PN, Brinton EA, Nanjee MN. Hyperlipoproteinemia type 3: the forgotten phenotype. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16: 440.
- Kwiterovich PO, Jr. The Johns Hopkins Textbook of Dyslipidemia, 1<sup>st</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- Kwiterovich PO Jr. Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemias. *Curr Cardiol Rep.* 2013; 15: 371.
- Leaf DA. Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. *Am J Med.* 2008; 121: 10-12.
- Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev.* 2015; 36: 131-47.
- Mahley RW, Wersgraber KH, Bersot TP. Disorders of lipid metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 1589-653.
- Mata P, Alonso R, Ruiz A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria.* 2015; 47: 56-65.
- Mata P, Alonso R, Ruíz-García A, et al. Hiperlipidemia familiar combinada: documento de consenso. *Aten Primaria.* 2014; 46(8): 440-6.
- 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; 34: 3478-90a.
- Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta.* 2015 Nov 4. pii: S0009-8981(15)30036-X. doi: 10.1016/j.cca.2015.10.033. [Epub ahead of print].
- Rodríguez-Oquendo A, Kwiterovich PO, Jr. Dyslipidemias. In: Saudubray J-M, et al (Eds). *Inborn Metabolic Diseases*. DOI 10.1007/978-3-642-15720-2\_32, Berlin: Springer-Verlag, 2012: 441-60.
- Silva PM. O Desafio da Genética e a Hipercolesterolemia Familiar (Comentário). *Rev Port Cardiol.* 2006; 354: 769-71.
- Silva PM. 25 Perguntas em Dislipidemias – Parte I. Lisboa: Permanyer Portugal, 2006: 162-93.
- Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia-epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep.* 2015; 17: 482.
- Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1935-47.
- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature Cardiovasc Med* 2007; 4: 214-25.
- Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Medicine* 2006; 38: 337-51.
- Tarugi P, Averna M, Di Leo E, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis* 2007; 195: e19-e27.
- Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol.* 2014; 25(3): 161-8.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015; 36: 2425-37.
- van Greevenbroek MM, Stalenhoef AF, de Graaf J, et al. Familial combined hyperlipidemia: from molecular insights to tailored therapy. *Curr Opin Lipidol.* 2014; 25: 176-82.