

---

# HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: HISTÓRIA NATURAL

ANA PAULA MARTE CHACRA<sup>1</sup>, RAUL D. SANTOS<sup>1</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(4):10-17  
RSCESP (72594)-2145

Esta revisão discute a heterogeneidade da história natural da hipercolesterolemia familiar. Avanços no diagnóstico clínico e molecular permitiram, por meio de triagens em cascata, delinear as características clínicas dessa doença, que ainda apresenta desafios no que se refere ao diagnóstico, prognóstico e tratamento. Abordamos de forma breve os cinco critérios diagnósticos mais utilizados da hipercolesterolemia familiar. Além disso, descrevemos 8 associações presentes na hipercolesterolemia familiar: LDL-c elevado; herança familiar; xantomas; xantelasma/arco corneano; consanguinidade; mutações nos genes de LDLR, APOB e PCSK9; polimorfismos; e doença cardiovascular precoce. Também são revisados e discutidos os indícios que essas associações oferecem ao entendimento da história natural e diagnóstico da hipercolesterolemia familiar.

**Descritores:** dislipidemias, hereditariedade/genética, hiperlipoproteinemia tipo II/história, história natural das doenças, xantomatose.

## FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: NATURAL HISTORY

This review discusses the heterogeneity of the natural history of familial hypercholesterolemia. Advancements in molecular screening and clinical research have continued to evolve the defining features of the disease and have challenged others. We briefly discuss and outline the 5 different diagnostic criteria of FH. We delineate several different associations that have been made and confirmed within FH: elevated LDL-c, familial inheritance, xanthomas, xanthelasma/corneal halo, consanguinity, mutations in the LDLR, APOB and PCSK9 genes, polymorphisms and premature cardiovascular disease. We discuss these associations and the clues that they offer to the natural history of FH.

**Descriptors:** dyslipidemias, heredity/genetics, hyperlipoproteinemia type II/history, natural history of diseases, xanthomatosis.

---

<sup>1</sup> Unidade Clínica de Lípidios do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Ana Paula Marte Chacra. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Av. Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, nº 44. Cerqueira Cesar. São Paulo - SP, Brasil. CEP: 2661-5320.  
Telefone: (011) 2661-5320. Fax: (011) 2661-5017.

---

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença de transmissão hereditária, caracterizada por valores muito elevados de LDL-colesterol, xantomias e risco elevado de doença coronariana precoce<sup>1</sup>.

Foi descrita pela primeira vez em 1878 por Fagge, que a identificou como uma doença da pele<sup>2</sup>. Em meados de 1920, essa doença de “pele” foi associada à morte prematura e alterações cutâneas (xantomias), identificadas como conglomerados de células espumosas<sup>3</sup>. Na década seguinte, a hipercolesterolemia familiar foi caracterizada como doença cardiovascular, hereditária, com xantomatose e hipercolesterolemia<sup>4</sup>.

Inicialmente pensada como uma doença rara, atualmente é considerada a doença genética hereditária mais prevalente no mundo, com cerca de 10 milhões de portadores<sup>5</sup>.

É causalmente associada a mutações no gene do receptor da LDL (LDLR), da apolipoproteína B (ApoB) - gene que codifica a apolipoproteína constituinte da partícula de LDL, e PCSK9 - gene que codifica uma protease que degrada os receptores de LDL<sup>1</sup>, além de mutações com efeitos poligênicos. Essas alterações podem resultar em transtornos na remoção do LDL-c da circulação, elevando seus níveis plasmáticos. É categorizada em forma heterozigótica (HeHF) ou homozigótica (HoHF) - referente à herança de um ou ambos alelos patogênicos. A prevalência estimada varia entre 1/200 a 1/500 para a HeHF e 1/200.000 - 1/1.000.000 para a HoHF<sup>6</sup>. Uma vez considerado o critério clínico de gravidade, a distinção entre as formas heterozigótica e homozigótica é mais difícil pela sobreposição de fenótipos, na medida em que persistem inconsistências entre gravidade e status mutacional<sup>7,8</sup>.

Avanços no conhecimento da HF revelaram um cenário mais complexo para o diagnóstico, prognóstico e histórico natural, que vai além da sua única característica marcante e consistente: níveis naturalmente elevados de LDL-c herdados<sup>9</sup>. Esse fato condiciona a uma apresentação fenotípica indistinguível de outras doenças raras como sitosterolemia, colestase e hiperlipidemia familiar combinada<sup>10</sup>. Tal complexidade é ilustrada atualmente por vários fatores: variabilidade etiológica<sup>9,11-14</sup>, que inclui mais de 1.100 mutações funcionais nos 3 genes clássicos<sup>15</sup> e ainda um 4º gene hipoteticamente envolvido<sup>16</sup>; polimorfismos (6?, 12? ou 120?) responsáveis pela variabilidade plasmática dos valores de LDL-c; classificação em formas monogênica (genes clássicos) e poligênica (polimorfismo) sem um entendimento claro da importância clínica desta distinção; associação causal<sup>17</sup> com consanguinidade, efeito fundador<sup>18</sup>, xantomias e arco corneano<sup>19</sup>. O mais intrigante é a relação ou falta dela entre todos esses achados com a ocorrência de doença coronariana prematura.

O objetivo desta revisão é apresentar uma visão geral das complexidades e heterogeneidades associadas à progressão natural da HF, tal como ela é atualmente diagnosticada.

## IMPORTÂNCIA

A Hipercolesterolemia Familiar é a doença cardiovascular hereditária mais prevalente no mundo<sup>20</sup>, mas ainda extremamente subdiagnosticada no Brasil<sup>21</sup>. A identificação

precoce tem impacto na sobrevida desta população e valores elevados de LDL-c desde o nascimento devem implicar em seleção ativa dos portadores nos primeiros anos de vida - principalmente por meio de triagem familiar em cascata<sup>6</sup>.

A prevalência varia de 1 para 70, em países com efeito do gene fundador como a África do Sul, até 1 para 500, na maioria dos países com heterogeneidade genética. Na Dinamarca, a prevalência é de 1/200, maior do que em outros países da Europa<sup>18</sup>. Pela alta prevalência, a Hipercolesterolemia Familiar é um problema de saúde mundial reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>22</sup>. Estima-se que no mundo existam mais de 10 milhões de indivíduos portadores de HF. O risco de doença arterial coronária (DAC) precoce é 20 vezes maior nos pacientes não tratados<sup>10</sup>. Nos jovens sem tratamento, esse risco chega a ser 100 vezes maior<sup>23</sup>. Nas mulheres, o risco é menor que nos homens, e a doença cardiovascular se desenvolve mais cedo nos homens do que nas mulheres. Na ausência de tratamento hipolipemiante, aproximadamente 50% dos homens e pelo menos 30% das mulheres sofrerão algum evento cardiovascular fatal ou não fatal antes dos 50 e 60 anos, respectivamente<sup>24,25</sup>.

Nos pacientes homozigóticos, a prevalência é muito menor, cerca de 1 em 1 milhão com valores de LDL-c acima de 500 mg/dL, associada ao desenvolvimento de doença aterosclerótica tipicamente na segunda década de vida. Nas formas mais graves, esses pacientes podem falecer já na primeira infância<sup>21</sup>. Estudo recente, em uma população holandesa, sugere que essa forma seja três vezes mais frequente.

A história natural da HF é altamente heterogênea, sendo a relação genótipo/fenótipo não tão linear e definitiva, pela variabilidade de fatores genéticos, ambientais e a interação destes<sup>23</sup> com a aterosclerose precoce<sup>16,22,24</sup>. É importante considerar essa heterogeneidade para compreensão do risco cardiovascular e tratamento, sem deixar de ressaltar a importância do rastreamento e histórico familiar nesses casos<sup>26</sup>.

Associações entre LDL-c elevado e desenvolvimento de aterosclerose têm sido um paradigma importante na compreensão da doença cardiovascular presente na HF<sup>25</sup>. Como a HF tem como alvo terapêutico a redução do LDL-c, isto direcionou para discussões em torno desse tema, que hoje é um dos mais relevantes na cardiologia<sup>26</sup>.

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA HF

Há 5 critérios mais comumente empregados no diagnóstico da HF:

### 1. Simon Broome

Os critérios diagnósticos originais foram publicados em 1991<sup>13</sup>. Os critérios clínicos incorporam a história da família e são relativamente fáceis de usar. Têm sido criticados pela sua dependência da presença de xantomias, já que na última década houve redução de prevalência desse achado clínico em função do tratamento, sendo uma característica menos definidora da doença atualmente. Seguem os critérios básicos:

### **HF Definitiva:**

- um paciente que tenha uma elevada concentração de colesterol (pontos de corte específicos) e a presença de xantomas tendinosos nos pacientes ou em parentes de 1º ou 2º grau,

OU

- uma mutação em LDLR, APOB, ou PCSK9.

### **Possível HF:**

Nível de LDL-c elevado com:

- história familiar de IAM (infarto agudo do miocárdio) precoce em parentes de 1º ou 2º grau,

OU

- história familiar de parente de 1º ou 2º grau com LDL-c elevado (pontos específicos de corte).

## **2. MEDPED - EUA**

Foi desenvolvido para melhor atingir pontos de corte apropriados de LDL-c, baseados em avaliações estatísticas dos pacientes com HF e níveis esperados de LDL-c em parentes de primeiro, segundo e terceiro grau<sup>11</sup>. Com base em probabilidades estatísticas, possui níveis muito precisos de LDL-c por idade, além de níveis de colesterol de parentes e seus graus de relação. O MEDPED combina com sucesso herança familiar, valores de LDL-c e idade em um único critério. Sua aplicação permanece vaga em um cenário clínico individualizado, pois se baseia apenas nos níveis de LDL-c, sem uma análise mais profunda da cascata dos membros da família para confirmação diagnóstica.

## **3. Critério Holandês: Dutch Lipid Clinics Network (1998)**

Possivelmente o mais amplo dos critérios diagnósticos e mais frequentemente utilizado para o rastreamento da cascata genética - que utiliza várias combinações para chegar a um diagnóstico definitivo, e permite também diferentes graus de confiança nos diagnósticos<sup>16</sup>. Como critério, seu uso permite um rastreamento em cascata, com a ressalva de que pode resultar em muitos falsos positivos, devido, principalmente, a um único critério - tal como uma mutação molecular ou LDL-c acima de 330 mg/dl - permitir um diagnóstico definitivo, sem necessidade de confirmação. Há outros critérios comprobatórios, tais como histórico familiar ou apresentação fenotípica (no caso de um diagnóstico molecular) que poderiam confirmar os achados laboratoriais e/ou moleculares.

O critério básico é o seguinte:

Com base em um sistema de soma de pontos, quando se atinge pontuação acima de 8, tem-se um diagnóstico definitivo de HF:

- mutação funcional LDLR, APOB e PCSK9 (8 pontos);
- nível de LDL-c (1, 3 e 5 pontos, de acordo com níveis de LDL-c - quando LDL-c for maior ou igual a 330 mg/dL, a pontuação é 8);
- xantomas tendinoso (6 pontos);

- arco corneano antes de 45 anos (4 pontos);
- paciente com doença arterial coronária precoce (2 pontos);
- paciente com doença vascular cerebral ou periférica precoce (1 ponto);
- parente de primeiro grau com xantomas tendinosos e/ou arco corneano, ou criança com elevação do LDL-c (acima 95º percentil para idade e sexo) (2 pontos);
- parente de primeiro grau com doença coronariana prematura e/ou doença vascular ou parente com LDL-c elevado (acima 95º percentil para idade e sexo) (1 ponto).

## **4. Spanish Family Approach (2004)**

Além da presença de um caso índice de HeHF, este critério diagnóstico requer confirmação por meio de critérios clínicos<sup>14</sup>. Ele também considera flutuações naturais nos níveis de LDL-c, que requerem níveis elevados em mais de uma ocasião; no entanto, exige teste molecular em todos os casos. As orientações são como se segue:

O diagnóstico clínico de HeHF é confirmado se os seguintes critérios estão presentes em pelo menos um parente de primeiro grau de um caso índice de HeHF:

- xantomas tendinosos;
- arco corneano antes dos 45 anos de idade com LDL-c  $\geq 190$  mg/dl
- LDL-c  $\geq 250$  mg/dL em indivíduos com 18 anos ou mais ou  $\geq 190$  mg/ se  $< 18$  anos;
- LDL-c entre 190 e 249 mg/dl em pelo menos duas ocasiões.

## **5. Critério japonês (2012)**

Um critério inteiramente clínico que exige mais do que um dos principais componentes da doença, levando em consideração a importância do diagnóstico diferencial com outras dislipidemias com fenótipo idêntico ao da HF: hiperlipidemia familiar combinada, sitosterolemia ou colestase, dentre outras<sup>15</sup>. A possível limitação é a dificuldade de utilizar este critério para rastreamento em cascata.

Incorpora três componentes principais e também considera o diagnóstico diferencial:

- LDL-c elevado (superior a 180 mg/dl);
- xantomas no tendão de Aquiles ou xantomas na pele;
- história familiar de HF ou DAC precoce em parentes de 1º ou 2º grau;

Diagnósticos diferenciais de hipercolesterolemia poligênica, sitosterolemia e outros distúrbios.

## **6. Realidade**

O diagnóstico é muito mais complexo na prática. Os pacientes são encaminhados com diagnóstico de dislipidemia, já em uso de medicação hipolipemiante, o que dificulta a avaliação

dos valores basais de LDL-c. Há ainda muitos casos que repousam em uma “zona cinzenta”, seja pela heterogeneidade genética, pela ausência de histórico familiar de DAC precoce ou colesterol elevado, que pode pular uma geração e se manifestar na próxima, além de achados de exame físico e laboratoriais pouco específicos. Existe também dificuldade do diagnóstico em crianças e adolescentes, pois alguns sinais clínicos aparecem no adulto.

## **ASSOCIAÇÕES E INDÍCIOS SOBRE A HISTÓRIA NATURAL DA HF**

Discutir as características clínicas e moleculares que têm sido associadas com HF e sua contextualização atual no diagnóstico.

### **ASSOCIAÇÃO 1: Níveis elevados de LDL-c**

A elevação dos níveis de LDL-c é a “marca registrada” da HF, com pontos de corte pré-estabelecidos pelos critérios diagnósticos. Excluindo-se as causas secundárias, a “hipercolesterolemia” é a característica clínica única que distingue esta doença e a classifica como homozigótica ou heterozigótica; grave ou não, já que valores elevados de LDL-c estabelecem associação com desenvolvimento de aterosclerose coronária e eventos cardiovasculares. Com um nível elevado de LDL-c, pode-se facilmente obter um diagnóstico definitivo de HF sem qualquer outra apresentação fenotípica, além de se estratificar o risco dos pacientes.

**INDÍCIO 1:** A elevação crescente de LDL-c ao longo da vida, associada a fatores como idade, histórico familiar, status mutacional não confere um padrão clássico de desenvolvimento de aterosclerose, seja pela heterogeneidade molecular e a possível interação com outros ambientais, além de fatores desconhecidos<sup>25</sup>. Isto foi bem documentado pela coorte do Simon Broome Register, que demonstrou taxa de mortalidade mais elevada em pacientes jovens com HF, comparada aos pacientes HF com idade avançada, a despeito dos valores elevados de LDL-c em ambos os grupos.

A história natural da HF lançou um olhar sobre a complexidade da doença coronária, que vai além dos níveis de LDL-c<sup>24</sup>.

### **ASSOCIAÇÃO 2: Herança familiar**

Indiscutivelmente, o melhor indicador prognóstico dessa doença<sup>14</sup>. A história familiar de DAC precoce e/ou níveis elevados de LDL-c em parentes de primeiro e segundo grau, consegue identificar até 50% dos portadores de um alelo mutante. Como a variabilidade genética dessas populações é um fato presente, o padrão de herança autossômica dominante não pode ser sempre considerado marcador definitivo da doença<sup>13</sup>.

**INDÍCIO 2:** O risco de doença cardiovascular é associado à história familiar de DAC precoce<sup>22</sup>, mas a transmissão da predisposição de DAC precoce para os descendentes permanece incógnita. Ambos os níveis de LDL-c e predisposição para DAC precoce têm suas raízes na herança genética, mas por mecanismos distintos<sup>22-24</sup>.

### **ASSOCIAÇÃO 3: Xantomias**

Apesar de ser uma característica que define a doença, a presença de xantomias não é patognomônica da hipercolesterolemia familiar<sup>13,26</sup>, pois estão presentes em outras doenças como sitosterolemia, xantomatose cerebrotendínea, disbetalipoproteinemia, colestase e são muito semelhantes. Com o aumento de casos de HF definidos por níveis de LDL-c, história familiar e mutação, a presença de xantomias é altamente variável e mostra associação com história familiar de xantomias, e não somente com valores muito elevados de LDL-c<sup>26</sup>. Exibem variabilidade quanto ao tipo, aos efeitos da idade e do tratamento. No entanto, com exceção da triagem em cascata, xantomias permanecem como o indicador fenotípico mais eficaz ou mais prevalente nos casos de crianças e adultos homozigóticos, o que traz a HF de volta ao seu ponto de partida: uma doença de pele<sup>27-29</sup>.

**INDÍCIO 3:** Dependendo do critério diagnóstico da HF, a prevalência de xantomias varia (20 a 50%)<sup>30-32</sup>. Em uma família na Síria com diagnóstico de HF e elevada consanguinidade, dos 6 pacientes homozigóticos, foram descritos xantomias gigantes em 3, sendo que o restante e os heterozigóticos apresentavam xantomias comuns. Baseado na presença dessa xantomatose familiar, foi proposto um gene<sup>33,34</sup> de susceptibilidade à xantomatose. Em estudo que avaliou 945 pacientes com diagnóstico genético de HF, foram observados polimorfismos genéticos nos pacientes com xantomias tendinosos comparados ao grupo sem xantomias, identificando um perfil de expressão gênica diferente nos 2 grupos<sup>35</sup>. A associação destes com doença coronariana ainda é incerta. Em meta-análise de estudos avaliando xantomias e risco de DAC, foi observada associação independente com doença coronária<sup>32</sup>, apesar da meta-análise considerar uma série de limitações pertinentes nos estudos originais<sup>12,35-38</sup>. Os xantomias devem ser avaliados em relação à idade de aparecimento, evolução ao longo do tempo com ou sem tratamento, aspecto e localização, e relação com os lipídios plasmáticos.

### **ASSOCIAÇÃO 4: Xantelasmas/Arco corneano**

A presença não é definitiva para o diagnóstico<sup>33</sup>. Não correspondem aos níveis de LDL-c e mais uma vez podem apresentar predisposição familiar.

### **ASSOCIAÇÃO 5: Consanguinidade**

Vários estudos sobre coortes de homozigotos relataram percentuais elevados de consanguinidade, além de uma forte associação com efeito fundador, alcançando taxas de prevalência de até - 1 em 76 pessoas<sup>18</sup> em heterozigóticos.

### **ASSOCIAÇÃO 6: Mutações nos três genes clássicos (LDLR, APOB, PCSK9)**

Na hipercolesterolemia familiar, 50 % dos pacientes com diagnóstico clínico de HF apresentam mutações nos 3 genes: LDLR, APOB e PCSK9, sendo a quase totalidade no gene do LDLR. Tais mutações são mais prevalentes em

pacientes com diagnóstico definitivo de HF, com 60 a 80% dos casos com mutação presente e, na HF provável, essa proporção cai para 20% a 30%.

Em nossa população diagnosticada no programa Hipercol Brasil, de 248 casos índices, a presença da mutação foi identificada em 125 indivíduos (50,4%). Trezentos e noventa e quatro parentes foram incluídos na triagem em cascata, sendo identificada a mutação em 59,4%. Foram encontradas 70 diferentes mutações no gene do receptor da LDL (97,2%), e 2 no gene da apolipoproteína B (2,8%) e nenhuma identificada no gene que codifica a proteína PCSK9. Mutações nos exons 14 e 4 foram as mais prevalentes; 10 casos de homocigóticos foram identificados como verdadeiros homocigóticos (8 casos índices e dois parentes) e 1 heterocigoto composto. A mutação mais frequente foi de origem libanesa (Cys681) no exon 14<sup>39</sup>.

Mutações funcionais no gene LDLR, Apo B e PCSK9 estabeleceram um mecanismo causador da doença; centenas de novas mutações, principalmente no gene LDLR, têm sido identificadas como causadoras do aumento dos níveis de LDL-c<sup>19,40</sup>.

**INDÍCIO 6:** Mesmo tendo a genética como aliada importante no diagnóstico da HF, em 60% dos pacientes não se encontra a mutação. Ou seja, em 2/3 dos pacientes com HF, a mutação não é identificada. Além de limitações metodológicas, o diagnóstico genético não consegue estabelecer com precisão seu fenótipo homólogo, a exemplo de pacientes com diagnóstico molecular de homocigotos, mas com fenótipo e resposta terapêutica que lembram a de um heterocigoto, e o contrário também se observa. Esses casos têm sido denominados de heterocigotos compostos. Nos programas de rastreio genético, que facilitaram em muito a identificação de casos índices<sup>18</sup>, inconsistências entre fenótipo e genótipo começaram a surgir, sendo descritas como mutação positiva e fenótipo negativo, ou mutação negativa e fenótipo positivo<sup>25</sup>. Esses achados sugerem fortemente a presença de outras causas genéticas, localizadas fora das regiões classicamente utilizadas para *screening* genético. A importância de se identificar uma nova mutação causadora da HF implica em se estabelecer um diagnóstico molecular definitivo, importante no rastreamento genético e no desenvolvimento de novos medicamentos. A descoberta da mutação no gene PCSK9 resultou em um novo medicamento hipolipemiante, elaborado a partir da mutação identificada<sup>9,18,25</sup>.

Novas tecnologias permitiram avanços científicos surpreendentes, como o sequenciamento de última geração (NGS)<sup>9</sup>, que identificou mutações em genes já descritos como causadores de HF, que não haviam sido descritas pelos métodos convencionais de análise genética. Esse novo método (NGS) vem sendo empregado em núcleos familiares de HF com clara herança autossômica dominante, mas sem diagnóstico molecular definido.

Outros 3 estudos<sup>41-43</sup> identificaram 4 regiões cromossômicas independentes, sem qualquer relação causal com o fenótipo de HF, sugerindo que esses pacientes poderiam ser

falsos-positivos, ou que as alterações cromossômicas encontradas são tão específicas de cada família, que raramente poderiam contribuir para o fenótipo da HF. Análises rápidas de regiões inteiras, pela NSG, identificaram novas potenciais mutações nos genes da apoB<sup>44</sup> causadoras da HF, mas são variantes muito raras e ainda não foram descritas como causais desta doença.

Esse novo método não resolve todos os problemas em relação ao diagnóstico molecular da HF. Estudo recente utilizando esse método selecionou pacientes de acordo com o critério laboratorial, que considerava apenas valores de colesterol total elevados, sendo divididos em grupo sem hipolipemiantes, grupo com hipolipemiantes e grupo controle com colesterol normal. Não havia dados de LDL-c, e tão pouco apresentavam algum critério clínico para HF (Simon Broome ou Dutch). Mutações causais de HF foram identificadas em 4 dos 193 pacientes com colesterol elevado, e em 5 de 232 pacientes em uso de hipolipemiantes. Não foram identificadas mutações no grupo controle. Também não foi identificada nenhuma mutação nova. A questão aí remete para a baixa prevalência em uma população geral e o elevado custo desta técnica.

Dificuldades em se identificar mutações causais da HF ainda prevalecem, apesar do NSG ser um método mais preciso na descoberta de novas mutações ou mutações já descritas. O problema é se essas mutações são patogênicas. A inclusão de pacientes falso-positivos implicou em perda de especificidade do diagnóstico genético. Outra limitação é quando o fenótipo decorre de herança poligênica e, atualmente, com dados do genoma humano, milhares de polimorfismos de variantes comuns têm sido descritos.

### **ASSOCIAÇÃO 7: Polimorfismos**

Polimorfismos que afetam a variabilidade de LDL-c, sem, contudo, apresentar a mesma patogenicidade das mutações encontradas em pacientes com fenótipo positivo (fenótipo e genótipo concordantes) multiplicaram a coleção de polimorfismos a serem explorados<sup>25</sup>.

**INDÍCIO 7:** O genoma humano identificou inúmeros polimorfismos relacionados ao perfil lipídico. Foi criado um escore genético com 12 polimorfismos determinantes dos níveis de LDL-c, a partir de estudos de randomização mendeliana.

Em pacientes HF com fenótipo presente e sem mutação detectada (HF/M-), a frequência de distribuição do escore foi maior quando comparada à frequência desses alelos na população normal, sendo tal achado confirmado em outra população de HF/M-. Pelo menos 20% dos pacientes sem mutação identificada (HF/M-) teriam uma herança poligênica, na qual o fenótipo de hipercolesterolemia resultaria da soma de vários alelos determinantes dos níveis de LDL-c, do que uma única mutação não identificada. Mesmo na população HF com mutação identificada (HF/M+), a frequência do escore genético foi intermediária entre a população HF/M- e a população normal<sup>25</sup>.

O teste em cascata seria menos efetivo nos pacientes com herança poligênica, pois a chance de se herdar esses polimorfismos é bem menor do que 50%. A presença de polimorfismos na população de HF/M+ contribui em muito para a diversidade fenotípica aí encontrada. Os polimorfismos poderiam explicar a penetrância variável dessa doença em uma mesma família, onde um caso índice apresentaria níveis bem mais elevados de LDL-c do que seus descendentes afetados, já que os polimorfismos do caso índice não seriam transmitidos para seus descendentes, da mesma forma como são transmitidos os genes mutantes.

Um escore com 6 polimorfismos, que incluiu variáveis nos genes CELSR2 (cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2), ABCG5/8 (ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 5 and 8), APOB, LDLR, eAPOE (apolipoproteína E), foi validado em 6 diferentes populações de pacientes HF negativos para mutação<sup>25</sup>. Os resultados foram semelhantes ao estudo anterior. Em 80% dos pacientes sem a mutação, o escore com 6 polimorfismos foi maior que o grupo com a mutação e o grupo controle. O grupo HF com mutação positiva, o escore foi maior que no grupo controle. Portanto, um escore mais simples conseguiu diferenciar a hipercolesterolemia familiar poligênica (HFP) da hipercolesterolemia familiar monogênica (HF). A importância da discriminação entre os 2 tipos de hipercolesterolemia não está clara e algumas questões se impõem: 1) se deve ou não incorporar a análise dos polimorfismos na triagem em cascata; 2) se a presença de polimorfismos nas hipercolesterolemias monogênicas confere um aumento do risco cardiovascular; 3) se o risco cardiovascular na hipercolesterolemia familiar poligênica é mais elevado do que na hipercolesterolemia familiar monogênica; 4) se estas duas formas de hipercolesterolemia têm implicações terapêuticas diversas.

#### ASSOCIAÇÃO 8: DAC precoce

O desenvolvimento de aterosclerose e doença coronária precoce é mais prevalente em indivíduos HF comparado aos sem HF, conferindo aos HF um risco cardiovascular aumentado.

INDÍCIO 8: A associação entre HF heterozigótica e doença coronária precoce foi feita antes da era das estatinas, o que contribuiu para um melhor entendimento da história natural da doença.

Esses estudos selecionavam pacientes de hospitais ou clínicas de dislipidemias, muitos dos quais já apresentavam DAC prévia, com mais de um fenótipo mais grave da doença. Pacientes do sexo masculino tinham maior prevalência de DAC se comparados às mulheres, com início mais precoce em ambos os sexos (45 anos para homens e 55 anos para mulheres).

A coorte prospectiva de Simon Broome observou risco relativo elevado de mortalidade cardiovascular, no período de 1980 a 1995, em pacientes mais jovens com idades entre 20 a 39 anos; esse risco diminuía à medida que a idade aumentava. A HF determina a exposição a níveis elevados de LDL-c

desde a infância, o que acelera a aterogênese nos pacientes susceptíveis, e são estes que evoluirão com eventos coronários precoces. Os menos susceptíveis terão risco reduzido ao longo do tempo. Existe forte correlação entre idade de início de eventos coronários nos familiares afetados, sendo um traço fenotípico que se transmite de forma dominante. Outros fatores que contribuem para maior risco de mortalidade em jovens são a presença de herança poligênica, e exposição a fatores de risco convencionais<sup>24,45,46</sup>.

#### CONCLUSÃO

A presença de HF e o risco de doença coronária não são lineares; não há uma correlação direta e causal entre idade, níveis de LDL-c e DAC.

A história natural da HF é muito mais complexa; a chave para o entendimento é a sua heterogeneidade, o que tem levado os pesquisadores a conhecer e decifrar a diversidade que permeia essa doença de muitas “faces”. Essas inconsistências entre fenótipo e genótipo permitem uma gama de investigações sobre os vários subgrupos de pacientes, para melhorar a definição e o risco cardiovascular dessa população.

Pode-se argumentar que as fronteiras para definir a HF têm sido mais arbitrárias do que se acreditava. É uma doença com história natural com aspectos tão diversos, variando de nenhum impacto cardiovascular à aterosclerose grave, da presença de doença agressiva em crianças até idosos que nunca a manifestaram, de uma única mutação causadora até a ausência da mesma, ou de várias outras mutações menores ou polimorfismos, causando o mesmo fenótipo. São essas diferenças desconcertantes que incluem um grupo fascinante de pacientes, pois são eles que mantêm a natureza complexa da doença, por meio da combinação dos seguintes fatores: colesterol elevado, tempo, genes, ambiente e aterosclerose.

#### Lista de Abreviações

ABCG5/8: ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 5 and 8.

APOB: Apolipoproteína B.

APOE: Apolipoproteína E.

CELSR2: Cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2.

DAC: Doença arterial coronária.

HeHF: Hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

HF: Hipercolesterolemia familiar.

HoHF: Hipercolesterolemia familiar homozigótica.

HPC: Hipercolesterolemia poligênica combinada.

IAM: Infarto agudo do miocárdio.

LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade.

LDLR: Receptor de LDL.

MEDPED: *Medical pedigrees*.

PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

SNPs: Single nucleotide polymorphisms (polimorfismos de nucleotídeo único).

## REFERÊNCIAS

1. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1-14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00330-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00330-1)
2. Fagge CH. Xanthomatous diseases of the skin. *Trans Pathol Soc Lond*. 1873;24:242-50.
3. Müller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch Intern Med (Chic)*. 1939;64(4):675-700. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1939.00190040016002>
4. Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. *CMAJ*. 2006;174(8):1124-9. PMID: 16606962 DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.051313>
5. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis*. 1999;142(1):105-12.
6. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr*. 2011;3:RRN1238. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/currents.RRN1238>
7. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3):133-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2011.03.001>
8. Taylor A, Patel K, Tseke J, Humphries SE, Norbury G. Mutation screening in patients for familial hypercholesterolaemia (ADH). *Clin Genet*. 2010;77(1):97-9. PMID: 19843101 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01279.x>
9. Futema M, Whittall RA, Kiley A, Steel LK, Cooper JA, Badmus E, et al.; Simon Broome Register Group, Humphries SE. Analysis of the frequency and spectrum of mutations recognised to cause familial hypercholesterolaemia in routine clinical practice in a UK specialist hospital lipid clinic. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):161-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.011>
10. Graham CA, McIlhatton BP, Kirk CW, Beattie ED, Lyttle K, Hart P, et al. Genetic screening protocol for familial hypercholesterolemia which includes splicing defects gives an improved mutation detection rate. *Atherosclerosis*. 2005;182(2):331-40. PMID: 16159606 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.02.016>
11. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72(2):171-6. PMID: 8328379 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90155-6](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(93)90155-6)
12. Hansel B, Carrié A, Brun-Druc N, Leclert G, Chantepie S, Coiffard AS, et al. Premature atherosclerosis is not systematic in phytosterolemic patients: severe hypercholesterolemia as a confounding factor in five subjects. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):162-8. PMID: 24657386 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.030>
13. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303(6807):893-6.
14. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):55-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.010>
15. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Oha T, Okada T, Okamura T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(12):1043-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.14621>
16. World Health Organization - Human genetics. DoNDP, familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. Geneva: WHO; 1999.
17. Fokkema IF, den Dunnen JT, Taschner PE. LOVD: easy creation of a locus-specific sequence variation database using an "LSDB-in-a-box" approach. *Hum Mutat*. 2005;26(2):63-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.20201>
18. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2014 Feb 28. [E-pub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu058>
19. Hooper AJ, Watts GF. Sorting the wheat from the chaff in familial hypercholesterolemia. *Clin Chem*. 2015;61(1):6-8. PMID: 25391991 DOI: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2014.234609>
20. Davignon J, Roy M. Familial hypercholesterolemia in French-Canadians: taking advantage of the presence of a "founder effect". *Am J Cardiol*. 1993;72(10):6D-10D. PMID: 8213499 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90003-U](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(93)90003-U)
21. Alicezah MK, Razali R, Rahman T, Hoh BP, Suhana NH, Muid S, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia. *Malays J Pathol*. 2014;36(2):131-7.
22. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, 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(45):3478-90a. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh273>
23. Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ; Belgian Lipid Club. New European guidelines for the management of dyslipidaemia in cardiovascular prevention. *Rev Med Liege*. 2012;67(3):118-27. PMID: 22611827
24. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Dehghan A, Hólm H, Erdman J, et al. Identifying genetic risk variants for coronary heart disease in familial hypercholesterolemia: an extreme genetics approach. *Eur J Hum Genet*. 2014 Jun 11. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2014.101>
25. Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, et al. Refinement of Variant Selection for the LDL Cholesterol Genetic Risk Score in the Diagnosis of the Polygenic Form of Clinical Familial Hypercholesterolemia and Replication in Samples from 6 Countries. *Clin Chem*. 2015;61(1):231-8. PMID: 25414277 DOI: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2014.231365>
26. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>
27. O'Brien EC, Roe MT, Fraulo ES, Peterson ED, Ballantyne CM, Genest J, et al. Rationale and design of the familial hypercholesterolemia foundation CASCADE SCreening for Awareness and DETection of Familial Hypercholesterolemia registry. *Am Heart J*. 2014;167(3):342-349.e17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.12.008>
28. O'Riordan. New Cholesterol Guidelines Abandon LDL Targets. [Internet]. [Accessed 2014 Nov 10]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/814152>
29. Descamps OS, Gilbeau JP, Leysen X, van Leuven F, Heller FR. Impact of genetic defects on atherosclerosis in patients suspected of familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(11):958-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00915.x>
30. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p.1981-2030.
31. Futema M, Plagnol V, Li K, Whittall RA, Neil HA, Seed M, et al; UK10K Consortium, Humphries SE. Whole exome sequencing of familial hypercholesterolaemia patients negative for LDLR/APOB/PCSK9 mutations. *J Med Genet*. 2014;51(8):537-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102405>
32. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):311-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.009>

33. Artieda M, Cenarro A, Junquera C, Lasiera P, Martínez-Lorenzo MJ, Pocoví M, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with a differential inflammatory response of macrophages to oxidized LDL. *FEBS Lett.* 2005;579(20):4503-12. PMID: 16083882 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2005.06.087>
34. Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet.* 1990;24:133-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ge.24.120190.001025>
35. Vergopoulos A, Bajari T, Jouma M, Knoblauch H, Aydin A, Bähring S, et al. A xanthomatosis-susceptibility gene may exist in a Syrian family with familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet.* 1997;5(5):315-23.
36. Wang G, Wang Z, Liang J, Cao L, Bai X, Ruan C. A phytosterolemia patient presenting exclusively with macrothrombocytopenia and stomatocytic hemolysis. *Acta Haematol.* 2011;126(2):95-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000327248>
37. Su Y, Wang Z, Yang H, Cao L, Liu F, Bai X, et al. Clinical and molecular genetic analysis of a family with sitosterolemia and co-existing erythrocyte and platelet abnormalities. *Haematologica.* 2006;91(10):1392-5. PMID: 17018391
38. Miettinen TA, Klett EL, Gylling H, Isoniemi H, Patel SB. Liver transplantation in a patient with sitosterolemia and cirrhosis. *Gastroenterology.* 2006;130(2):542-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.10.022>
39. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: Cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis.* 2015;238(1):101-7. PMID: 25461735 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.009>
40. Futema M, Plagnol V, Whittall RA, Neil HA; Simon Broome Register Group, Humphries SE; UK10K. Use of targeted exome sequencing as a diagnostic tool for Familial Hypercholesterolaemia. *J Med Genet.* 2012;49(10):644-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101189>
41. Marques-Pinheiro A, Marduel M, Rabès JP, Devillers M, Villéger L, Allard D, et al.; French Research Network on ADH, Boileau C, Varret M. A fourth locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps at 16q22.1. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(11):1236-42.
42. Cenarro A, García-Otín AL, Tejedor MT, Solanas M, Jarauta E, Junquera C, et al. A presumptive new locus for autosomal dominant hypercholesterolemia mapping to 8q24.22. *Clin Genet.* 2011;79(5):475-81. PMID: 20629670 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01485.x>
43. Wang X, Li X, Zhang YB, Zhang F, Sun L, Lin J, et al. Genome-wide linkage scan of a pedigree with familial hypercholesterolemia suggests susceptibility loci on chromosomes 3q25-26 and 21q22. *PLoS One.* 2011;6(10):e24838. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0024838>
44. Thomas ER, Atanur SS, Norsworthy PJ, Encheva V, Snijders AP, Game L, et al. Identification and biochemical analysis of a novel APOB mutation that causes autosomal dominant hypercholesterolemia. *Mol Genet Genomic Med.* 2013;1(3):155-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mgg3.17>
45. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):421-9. PMID: 15321838 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh237>
46. Guay SP, Brisson D, Munger J, Lamarche B, Gaudet D, Bouchard L. ABCA1 gene promoter DNA methylation is associated with HDL particle profile and coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Epigenetics.* 2012;7(5):464-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/epi.19633>