Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

HISTÓRIA NATURAL DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

NATURAL HISTORY OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca[1]
Maria Cristina de Oliveira Izar[1]

1. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, SP, Brasil.

Correspondência:
Rua Loefgreen, 1350, Vila Clementino, São Paulo, SP, Brasil. 04040-002
fahfonseca@terra.com.br

RESUMO

A hipercolesterolemia familiar (HF), uma das mais comuns doenças genéticas, é caracterizada por hipercolesterolemia, geralmente expressiva, que se associa ao desenvolvimento prematuro da aterosclerose e suas complicações. Embora sua base genética esteja associada a variantes dos genes que codificam o receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL), da apolipoproteína B (ApoB), da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ou da proteína adaptadora do receptor da LDL, a doença é mais frequentemente relacionada as mutações do receptor da LDL. Ela pode se expressar por níveis muito elevados de colesterol das LDL em sua forma homozigótica (rara) ou com muito mais frequência e com menor gravidade pela forma heterozigótica. Esta última também pode apresentar níveis muito elevados de LDL-C, na dependência da variante genética envolvida, bem como de contribuição de outros genes que influenciem, adicionalmente, o metabolismo lipídico. O diagnóstico é baseado nos níveis de LDL-C, na presença de sinais físicos da hipercolesterolemia, na precocidade da doença coronariana no paciente ou em seus familiares e no diagnóstico genético. A doença geralmente é subdiagnosticada e subtratada, o que contribui para formas mais graves de apresentação clínica da doença aterosclerótica. Sua história natural está associada principalmente à doença coronariana prematura, em geral após a quarta década de vida, mas incidindo de forma ainda muito mais prematura na condição homozigótica, com desfechos cardiovasculares ou revascularizações nas duas primeiras décadas de vida.

Descritores: Hipercolesterolemia; História natural; Genética.

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia (FH), one of commonest genetic disorders, is characterized by a usually significant degree of hypercholesterolemia, associated with the premature development of atherosclerosis and related complications. Although the genetic basis of FH is mainly attributable to polymorphisms of the genes that encode the receptor of low-density lipoprotein (LDL), apolipoprotein B (ApoB), proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), or the LDL-receptor adaptor protein, the disorder is more commonly related to LDL receptor mutations. The disorder can be expressed as very high LDL-cholesterol levels in its homozygous (rare) form, or much more frequently but with less severity, in the heterozygous form. It can also present very high LDL-cholesterol levels, depending on the genetic variant involved, and the contribution of other genes that also influence the lipid metabolism. The diagnosis is based on LDL-cholesterol levels, the presence of physical signs of hypercholesterolemia, premature coronary heart disease in the patient or their relatives, or genetic diagnosis. The disease is usually underdiagnosed and undertreated, which contributes to more severe forms, of clinical presentation of atherosclerotic disease. Its natural history is associated mainly with premature coronary disease, usually after the fourth decade of life, or even earlier in homozygous subjects, with cardiovascular events or the need of revascularization in the first two decades of life.

***Descriptors**: Hypercholesterolemia; Natural history; Genetics.*

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (FH) pode se apresentar clinicamente em suas formas mais graves com a presença de xantomas tendinosos, xantelasmas além do arco corneal (mais comum). Com base nestes achados físicos, o médico norueguês Carl Muller foi pioneiro em relacionar a hipercolesterolemia como uma doença genética associada com manifestações clínicas da doença coronariana, uma

condição que somente seria melhor descrita do ponto de vista genético, três décadas mais tarde.[1]

Durante décadas, pacientes portadores de HF tiveram muitas complicações prematuras da aterosclerose, pois as terapias oferecidas eram muito restritas (plasma ou LDL-aférese), resinas ou niacina, bem como bypass ileal-parcial ou mesmo transplante hepático para casos mais graves. Na falta de diagnóstico e tratamento adequado, mesmo os portadores da forma heterozigótica (HFHe) apresentavam sintomas da doença coronariana após a quarta ou quinta décadas de vida, respectivamente para os homens e mulheres. Situação ainda mais grave foi reconhecida para a forma homozigótica (HFHo), com manifestações clínicas ainda na primeira década de vida.[2]

Durante décadas, a prevalência da HF foi subestimada, pois ao contrário das clássicas estimativas de 1:500 casos de HFHe na população geral e de 1:1.000.000 para casos de HFHo, alguns dados mais recentes de países europeus, como Holanda e Dinamarca, bem como da Africa do Sul, sugerem que a real prevalência da HF pode ser muito maior, estimando-se em 1:200 indivíduos na forma HFHe e de 1:160.000 -300.000 para a forma HFHo, o que nos leva a uma prevalência mundial aproximada de até 34 milhões de pacientes com HF em todo o mundo.[3]

CAUSAS GENÉTICAS E FISIOPATOLOGIA DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

A base molecular mais frequentemente descrita da HF está relacionada com variantes do receptor da LDL (LDLR), menos frequentemente da apolipoproteína B (ApoB) ou de variantes com ganho de função da pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9) e mais raramente de defeito recessivo da proteína adaptadora do receptor da LDL (LDLRAP).[4]

Do ponto de vista mecanístico, estas variantes genéticas podem afetar o catabolismo de colesterol de várias formas, entre as quais, comprometimento da migração do receptor de LDL junto a membrana do hepatócito, menor afinidade na interação do receptor com a LDL, aumento do catabolismo do receptor no interior do hepatócito, reduzindo seu retorno para captar nova LDL.[4,5]

A HF é expressa como defeito genético codominante, sendo que apenas um alelo é necessário para o fenótipo da hipercolesterolemia. As variantes genéticas relacionadas ao defeito do receptor passam de 1200 e quando combinadas com outras variantes genéticas que comprometem o metabolismo do colesterol podem se tornar ainda mais graves, com hipercolesterolemia que se assemelha à forma homozigótica.[6] Formas de HFHo compreendem não apenas dois alelos relativos à mesma mutação, mas a combinação de defeitos (incluindo defeito de receptor e da apoB ou da PCSK9, como exemplo). Os níveis de LDL-C na forma HFHo estão geralmente acima de 500 mg/dL em adultos ou de 420 mg/dL em crianças.[7] Os raros casos de mutação nula para os LDLR possuem maior gravidade pela menor resposta às terapias de menor custo disponíveis. O Quadro 1 mostra os critérios atuais para diagnóstico da HFHo, uma condição relevante para a indicação de novas terapias farmacológicas.

Embora o diagnóstico genético adicione informações importantes para prognóstico, acesso a medicamentos e para o rastreamento de familiares, ele não é essencial ao diagnóstico e de fato pode estar ausente entre 20 e 40% dos pacientes com fenótipo de HF.[8,9]

O rastreamento de familiares a partir de um caso índice é uma condição altamente custo-efetiva, mesmo para os testes genéticos.[10-12]

COMO MUDAR A HISTÓRIA NATURAL DOS PORTADORES DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR?

De acordo com a *European Society of Atherosclerosis* (EAS),[3] portadores de HF possuem risco de doença arterial coronariana 13 vezes maior do que a população geral. A EAS recomenda a pesquisa da HF em adultos com LDL-C a partir de 310 mg/dL, ou em crianças a partir de 230 mg/dL, ou história de doença coronariana prematura no indivíduo ou familiar, morte súbita cardíaca em familiar ou presença de xantomas tendinosos no indivíduo ou familiar. A despeito da estimativa de até 34 milhões de indivíduos afetados em todo o mundo, menos de 1% dos pacientes são diagnosticados na grande maioria dos países, com poucas exceções como alguns países europeus.[3,13]

Dados obtidos em pacientes de países desenvolvidos europeus mostram que mesmo com a terapia com estatinas, o risco de doença coronariana permaneceu [8-14] vezes maior, sugerindo que a terapia foi instituida em dose insuficiente ou de forma tardia para controle da doença.[14-16]

O uso de escores de risco tradicionais, como SCORE Europeu ou Framingham Norte-americano não estimam adequadamente o risco cardiovascular de portadores de HF. Como a hipercolesterolemia tem papel crucial no desenvolvimento da aterosclerose coronariana, os principais desfechos cardiovasculares estão associados com a doença coronariana prematura, assim como a hipertensão guarda relação com os acidentes vasculares encefálicos e o tabagismo com a doença obstrutiva vascular periférica.

Estima-se que um paciente com HFHe não tratado apresente limiar para desfecho coronariano aos 35 anos, aos 48 anos se tratado desde os 18 anos e aos 53 anos se tratado desde os 10 anos, neste caso se aproximando de um paciente sem HF.[3] Para pacientes com HFHo, este limiar seria atingido aos 12,5 anos se não tratado.[3]

Na história natural dos pacientes com HF, a concomitân-

Quadro 1. Critérios diagnósticos da *European Society of Atherosclerosis* para o diagnóstico da Hipercolesterolemia Familiar homozigótica (HFHo)

Dois alelos mutantes do gene que codifica LDLR, ApoB, PCSK9 ou LDLRAP1
OU
LDL-C a partir de 500 mg/dL (não tratados) ou a partir de 300 mg/dL em pacientes tratados
MAIS
Xantomas tendinosos ou cutâneos antes dos 10 anos de idade
OU
Valores de LDL-C diagnósticos em ambos os pais

LDLR - Receptor da LDL; ApoB - apolipoproteína B; PCSK9 – proproteína convertase subtilisina/kexina 9; LDLRAP1 – proteína adaptadora do receptor da LDL.

cia de hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, triglicérides elevados, baixos níveis de HDL-C, constituem fatores de risco adicionais.[17] Dentre outros fatores de risco, aumentos da lipoproteína (a) [Lp(a)], parecem particularmente relevantes, pois foi demonstrado seu valor prognóstico adicional frente aos ajustes a outros fatores de risco e de LDL-C e nos pacientes com HFHe ou HFHo os aumentos de Lp(a) parecem mais prevalentes.[18-20]

Pacientes com aterosclerose subclínica de maior gravidade podem ser estratificados por testes funcionais para isquemia miocárdica, como teste ergométrico, eco de estresse, bem como estudos de imagens para avaliação de valvopatia aórtica, ou ainda, por tomografia para obtenção do escore de cálcio coronário.[21,22] Entretanto, testes funcionais ou de imagens não são unanimidade para avaliação destes pacientes de alto risco e tampouco indicam que se deixe de tratar pacientes com HF com menor evidência de aterosclerose.[23] A Figura 1 mostra a história natural de portadores de HF que pode ser modificada pelo tratamento hipolipemiante mais precoce.

A detecção precoce da HF é fundamental para permitir um tratamento mais precoce e maior impacto na vida adulta. Rastreamento universal em crianças foi proposto[24] e parece razoável para testes geneticos adicionais em crianças com LDL-C a partir de 240 mg/dL. A detecção de crianças com HF também permite o rastreamento reverso, identificando pelo menos um dos pais com HF.[3,25,26]

O Quadro 2 mostra os valores recomendados pelas sociedades europeias de cardiologia e de aterosclerose (ESC/EAS) para portadores de HF.

A história natural dos portadores de HFHo é muito mais dramática, sobretudo para os portadores de formas mais graves, sendo descrita aparecimento de angina, infarto do miocárdio, necessidade de revascularização nas duas primeiras décadas de vida[29]. Sem tratamento, portadores de mutação nula raramente sobrevivem além da segunda década de vida. Mesmo com tratamento convencional, a maioria apresenta desfechos graves ou fatais até a terceira década de vida. Tipicamente, a aterosclerose destes pacientes é muito mais pronunciada, envolvendo valva aórtica, carótidas, e território ileo-femoral.[30-35]

Quadro 2. Valores de LDL-C recomendados pela EAS/ESC.

• Crianças < 135 mg/dL (< 3.5 mmol/L)
• Adultos < 100 mg/dL (< 2.5 mmol/L)
• Adultos com DAC ou diabetes < 70 mg/dL (< 1.8 mmol/L)

DAC – doença arterial coronariana

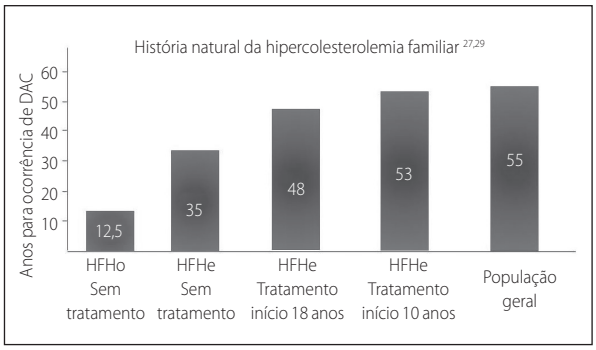

Figura 1. Limiar para ocorrência de doença arterial coronaria de acordo com a exposição a níveis elevados de LDL-C em pacientes com HFHo e HFHe em relação a população geral. O início de tratamento mais precoce retarda a idade de ocorrência da doença arterial coronariana. Para indivíduos do sexo feminino este limiar é mais tardio. Outros fatores podem antecipar a ocorrência de doença coronariana, como diabetes, hipertensão arterial, tabagismo, aumento de Lp (a), aumento de triglicérides, redução de HDL-C. Baseado nos dados de dois grandes estudos observacionais[27,28].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Hipercolesterolemia Familiar é uma das mais comuns doenças genéticas, com grande impacto na doença coronariana. O reconhecimento da doença e seu tratamento precoce é fundamental, bem como o rastreamento de familiares. A caracterização de formas homozigóticas e mais graves da HF é fundamental para direcionamento para estes de novos tratamentos hoje disponíveis, mas ainda de alto custo. Para a maioria dos portadores de HF, tratamentos convencionais, controle de fatores de risco e emprego de doses adequadas de hipolipemiantes de mais baixo custo permitem considerável mudança em sua história natural.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. Am J Med. 1964;37:402–7.
2. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. Am J Epidemiol. 2004;160:407–20.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34:3478-90.
4. Najam S, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: a review of the natural history, diagnosis, and management. Cardiol Ther. 2015;4:25-38.
5. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:431–8.
6. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Int J Cardiol. 2014;171:309–25.
7. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2013;34:962–71.
8. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2008;102:1187–93, 93 e1.
9. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martín E, Martinez A, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. Atherosclerosis. 2012;221:137–42.
10. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. BMJ. 1991;303:893–6.

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;72:171–6.
12. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2004;173:55–68.
13. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Atherosclerosis. 1999;142:105–12.
14. Heiberg A, Berg K. The inheritance of hyperlipoproteinaemia with xanthomatosis. A study of 132 kindreds. Clin Genet. 1976;9:203–33.
15. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ. 2008;337:a2423.
16. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Atherosclerosis. 1999;142:105–12.
17. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipo- protein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J. 2011;32:1345–61.
18. Wiklund O, Angelin B, Olofsson SO, Eriksson M, Fager G, Berglund L, et al. Apolipoprotein(a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia. Lancet. 1990;335:1360–3.
19. Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, Hohenegger M, Utermann G. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:522–8.
20. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA. 2009;301:233–9.
21. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2004;173:55–68.
22. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. Atheroscler Suppl. 2011;12:221–63.
23. 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:S1–S8.
24. Kusters DM, de BC, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. Arch Dis Child. 2012;97:272–6.
25. Vuorio AF, Turtola H, Kontula K. Neonatal diagnosis of familial hypercholesterolemia in newborns born to a parent with a molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:3332–7.
26. European Society of Human Genetics.Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2009;17:720–1.
27. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, et al. Development of sensitive and specific age- and gender--specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. Clin Chem Lab Med. 2008;46:791– 803.
28. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross- sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. Circ Cardiovasc Genet. 2012;5:354–9.
29. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2008;102:1438–43.
30. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia asso- ciated with advances in lipid-lowering therapy. Circulation. 2011;124:2202–7.
31. Al-Shaikh AM, Abdullah MH, Barclay A, et al. Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia. Cardiol Young 2002;12:105–112.
32. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspec- tives on diagnosis and treatment. Atherosclerosis. 2012;223:262–8.
33. Rallidis L, Nihoyannopoulos P, Thompson GR. Aortic stenosis in homozygous familial hypercholesterolaemia. Heart. 1996;76:84–5.
34. Rajendran R, Srinivasa KH, Rangan K, Hegde M, Ahmed N. Supra-valvular aortic stenosis in a patient with homozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14:1023.
35. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. 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 .