



**“Familial Hypercholesterolaemia: an opportunity for preventive medicine” Hipercolesterolémia familiar: uma oportunidade para a medicina preventiva”**

- Autores: Mafalda Bourbon, Sónia Silva, Ana Medeiros, Catarina Alves, Quitéria Rato, Isabel Gaspar e António Guerra
- Instituições: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; Grupo de Investigação Cardiovascular – Unidade de I&D; Departamento de Promoção da Saúde e Doenças Crónicas; Centro Hospitalar de Setúbal – Consulta de Dislipidemias – Serv. De Cardiologia; Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – Consulta de Genética Clínica e Hospital de São João do Porto – Consulta de Nutrição – Serv. De Pediatria.

A hipercolesterolemia familiar (FH) é uma patologia genética onde os indivíduos atingidos apresentam níveis de colesterol elevado desde a nascença, tendo por isso um elevado risco de desenvolverem uma doença cardiovascular prematura. A FH é uma patologia bastante frequente, embora esteja sub-diagnosticada no nosso País. Segundo as estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), em Portugal, devem existir cerca de 20 000 indivíduos afectados, e pensa-se que destes 80% não estão identificados clinicamente. No Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar desenvolvido desde 1999 no Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge, só ainda foi possível identificar geneticamente 2% destes 20 000 indivíduos que se pensa terem esta patologia, ou só seja 400 doentes sabem ao certo causa da sua hipercolesterolemia. A FH afecta igualmente ambos os sexos e os indivíduos afectados têm habitualmente valores de colesterol total acima dos 300 mg/dL e valores de triglicéridos dentro da normalidade. O diagnóstico clínico é possível mas só o diagnóstico genético confirma a presença desta patologia, distinguindo-a de outras patologias hereditárias do metabolismo do colesterol, ou mesmo de uma hipercolesterolemia devido a factores ambientais como uma alimentação desregrada e rica em gorduras. Estas várias formas de hipercolesterolemia podem ser indistinguíveis clinicamente razão pela qual o diagnóstico genético é tão importante. Um indivíduo que seja tenha colesterol elevado desde a nascença tem um risco cardiovascular bastante mais elevado do que um indivíduo que só tenha começado a ter colesterol elevado na idade adulta, uma vez que a acumulação de colesterol nas artérias de indivíduos com FH começa ainda na vida embrionária. A identificação precoce de doentes com FH tem uma grande importância na prevenção cardiovascular pois, se estes forem aconselhados a alterar o seu estilo de vida e medicamentos a partir da adolescência de modo a reduzir os seus valores de colesterol, o seu risco cardiovascular diminui para igual à população em geral, aumentando deste modo a qualidade e esperança de vida destes doentes.

O colesterol é eliminado do sangue através de proteínas específicas, os receptores das lipoproteínas de baixa densidade (LDLR), localizados principalmente no fígado. A maioria dos indivíduos com FH tem uma mutação no gene do receptor das LDL, que

codifica para uma proteína com o mesmo nome. O estudo genético é complexo pois não é suficiente encontrar a mutação causadora de doença no gene LDLR, num determinado indivíduo. A realização de estudos funcionais *in vitro* é essencial para demonstrar que a proteína LDLR está afectada e com função reduzida e qual a redução na sua funcionalidade. Estes estudos são importantes na estratificação do risco cardiovascular destes doentes uma vez que demonstram o grau de gravidade da mutação encontrada. Por exemplo há mutações que levam a que a proteína não seja produzida; estes doentes necessitam de uma terapêutica mais agressiva para baixar os valores de colesterol do sangue uma vez que só têm metade do número de receptores das LDL capazes de fazer a remoção do colesterol do sangue. Por outro lado há mutações que só afectam em parte a função da proteína, havendo remoção do colesterol do sangue mas numa taxa menor que o habitual num indivíduo que não tenha esta patologia, mas a diminuição da taxa da remoção do colesterol é suficiente para causar hipercolesterolemia. Doentes com este tipo de mutações também necessitam de modificar o seu estilo de vida e fazer terapêutica mas os seus valores de colesterol são mais facilmente controlados pela terapêutica, conseguindo deste modo mais facilmente diminuir os seus valores de colesterol.

O diagnóstico genético e os estudos funcionais são uma ferramenta muito útil na identificação e tratamento de doentes com FH possibilitando ao clínico conhecer melhor a doença e assim adequar o melhor tratamento a cada doente. Esta será a medicina do futuro, a chamada medicina personalizada.