

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Beatriz Da Silva Martins¹; Kelly Daiane Medeiros¹; Wesley André Silva²

Resumo: A Hipercolesterolemia familiar (HF) é uma disfunção do metabolismo das lipoproteínas gerando grau elevado de colesterol plasmático que tende a se depositar nas artérias causando processos ateroscleróticos. Estudos recentes demonstram que a HF se une ao processo aterosclerótico desde os primeiros anos de vida, este fato evidencia a importância do rastreio das crianças com fatores de risco associados a HF, visto que ela pode levar a evolução prematura de aterosclerose e doenças cardiovasculares, sendo uma patologia que escolta muitas vezes a criança em seu trajeto até a fase adulta, sendo de extrema importância certificar uma observação mais cautelosa e intervenção apropriada ao longo do ciclo da vida. A HF tem origem autossômica codominante. O fenótipo clínico é frequentemente resultante de uma deformidade no gene do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR) que resulta na ausência ou no mal funcionamento dos receptores, lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos ou uma redução da lipoproteína de alta densidade (HDL). Mesmo que seu diagnóstico seja essencial para prevenir o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCVs) prematuras, a HF ainda se encontra sub-diagnosticada, sabendo que o acúmulo de colesterol ocorre desde o nascimento e o tratamento requer terapias apropriadas. Sendo as recomendações para a população em geral diferentes das recomendações para indivíduos com HF, por apresentarem risco elevado para as DCV.

Palavras Chaves: Hipercolesterolemia, Colesterol, HDL, LDL, VLDL, Lipoproteínas, Biologia Molecular, Genética.

Abstract: Familial hypercholesterolemia (FH) is a dysfunction of the lipoprotein metabolism generating a high degree of plasma cholesterol that tends to deposit in the arteries causing atherosclerotic processes. Recent studies show that HF joins the atherosclerotic process from the first years of life. This fact evidences the importance of the screening of children with risk factors associated with FH, since it can lead to premature evolution of atherosclerosis and cardiovascular diseases. a pathology that often escorts the child on the way to adulthood, and it is of utmost importance to certify a more cautious observation and appropriate intervention throughout the life cycle. HF has codominant autosomal origin. The clinical phenotype is often the result of a deformity in the low density lipoprotein receptor (LDLR) gene resulting in the absence or malfunction of the receptors, low density lipoprotein (LDL), triglycerides or a reduction of high density lipoprotein (HDL). Even though its diagnosis is essential to prevent the development of premature cardiovascular diseases (CVDs), HF is still underdiagnosed, knowing that cholesterol accumulation occurs from birth and treatment requires appropriate therapies. Recommendations for the general population are different from the recommendations for individuals with FH because they are at high risk for CVD.

Keywords: Hypercholesterolemia, Cholesterol, HDL, LDL, VLDL, Lipoproteins, Molecular Biology, Genetics.

¹ Acadêmicas do curso de Biomedicina, 8º Semestre, 2017/02. Centro Universitário de Várzea Grande, UNIVAG;

² Docente do curso de Biomedicina. Centro Universitário de Várzea Grande, UNIVAG;

1. ESTADO DA ARTE

Os lipídeos são substâncias de baixa solubilidade em água e outros solventes polares, entretanto em solventes apolares possuem alta solubilidade. São denominadas grosseiramente como gorduras e suas estruturas de natureza hidrofóbicas estão relacionadas com suas propriedades físicas. Pelo fato de serem insolúveis, são de extrema importância para constituir uma interação entre o meio intracelular e o extracelular (LOTTENBERG, 2009).

As gorduras fundamentais do plasma humano são colesterol, ésteres do colesterol, triglicerídeos, fosfolípidos e ácidos graxos não esterificados. Eles estão envolvidos no fornecimento e no estoque de energia, são precursores da síntese de hormônios, componentes da bile e da membrana celular e contribuem na participação de complexos sistemas de sinalização intracelular (HENRY, 1998).

Cerca de 98% dos lipídeos obtidos dos alimentos estão em formato de triglicérides, estes estruturados por uma molécula de glicerol, esterificada a três ácidos grãos, no qual são titulados de saturados, monoinsaturados, poli-insaturados e trans.

Países do ocidente têm em sua dieta cerca de 30 a 40% das calorias em forma de lipídeos, porém é filtrado apenas 50% do colesterol no lúmen intestinal, sendo 300mg de colesterol. As lipoproteínas conduzem pelo plasma a gordura de origem alimentar e a endógena, no qual é composto por lipídeos neutros, como triglicérides e colesterol-éster, tendo em vista que as vitaminas lipossolúveis estão presentes em seu núcleo hidrofóbico. São conduzidos em sua superfície hidrofílica as apolipoproteínas, o colesterol livre e os fosfolípidos. Os lipídeos são transportados pelas lipoproteínas na circulação linfática, sanguínea e no interstício, já a albumina conduz os ácidos graxos livres (LOTTENBERG, 2009).

A identificação das lipoproteínas gira de acordo com a sua densidade: As HDL que são lipoproteínas de alta densidade, com 30-60 de proteínas e 1,06-1,13 g/cm³ de densidade, as LDL no qual denominamos lipoproteínas de baixa densidade, as IDL que são as lipoproteínas de densidade intermédia, que também destinada pelas VLDL remanescentes, os quilomicra que contém 1-2% de proteínas, 85% de tricilgliceróis e por fim, as VLDL que são chamadas de lipoproteínas de muito baixa densidade (RUI FONTES, 2012).

O colesterol livre, os fosfolípidos e as apolipoproteínas denominados de partículas de superfície, são transportados da VLDL à HDL através da comunicação com a lecitina-colesterol aciltransferase com a intenção de desenvolver ésteres de lisolecitina e

colesterol. Os ésteres do colesterol são deslocados até a IDL, onde é modificado em LDL, sendo um produto final do metabolismo da VLDL intravascular (Wyngaarden, J.B. & Smith, L.H, 1990). O produto principal da LDL é o colesterol, mas representa um componente menor das HDL E VLDL (RAVEL, R, 1997).

Os ácidos graxos e monoglicerídeos que são parcialmente hidrolisados pelas lipases gástrica, pancreática e intestinal, dos triglicerídeos alimentares, são absorvidos nas vilosidades intestinais e esterificados, formando di e triglicerídeos. Estes se juntam á apolipoproteína B48 e, unidos com o colesterol da dieta, vitaminas lipossolúveis e da bile, que são encaminhados pelos quilomícrons, construídos nas células epiteliais do intestino delgado. Estes quilomícrons ao serem eliminados na linfa mesentérica, adentram a circulação sistêmica através do ducto torácico. As partículas desses triglicerídeos são hidrolisados pelas enzimas lipase hepática (LLH) e a lipase periférica (LLP) (MAHLEY RW, et al., HUANG Y, 2007).

A hipercolesterolemia familiar caracterizada como deficiência do metabolismo lipídico, tem sido relacionada como uma doença de cunho genético e necessita de atenção para evitar que o colesterol faça danos irreversíveis nas artérias coronarianas. Por ser uma doença autossômica dominante, é capaz de perdurar sem sintomas por um longo período, mas não evita que seus descendentes herdem a mesma mutação (SANTOS et al., 2012).

1.1 HIPERCOLESTEROMIA

O colesterol, presente na família de compostos policíclicos chamados de esteróis, é o mais rico em tecidos animais. (GOEDEKE; et al., FERNANDEZ-HERNANDO, 2012). Sendo o colesterol essencial composto de todas as membranas celulares, e é o indicador biossintético de ácidos biliares, vitamina D, e de hormônios esteroides (como exemplos, progesterona e aldosterona). Contudo, níveis elevados de colesterol sanguíneo aumentam o acúmulo de gordura nas paredes das artérias elevando o risco de doenças cardiovasculares (MAXFIELD et al., VAN MEER, 2010).

Estudos sugerem que o depósito de gordura nas paredes das artérias tem início na infância, sendo mais possível em indivíduos com níveis elevados de colesterolemia (RAITAKARI OT et al., 2003). Entretanto, raramente esta condição conduz a resultados adversos na saúde infantil, mas seus efeitos de longo prazo podem ser consideráveis, já que alterações do metabolismo lipídico, presentes na infância e adolescência, tendem a persistir na idade adulta, colaborando para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) (WEBBER LS et al., 1991).

Estudos como o PDAY (*Pethobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*) e o Bogalusa Heart Study demonstraram que o processo aterosclerótico se desenvolve desde a fase pediátrica, sendo também influenciados por fatores genéticos, ambientais, os hábitos alimentares e a atividade física (S.R. DANIELS et al., 2008).

Um dos principais fatores de risco para DCV é a hipercolesterolemia. Demonstrados com estudos epidemiológicos que, altas concentrações de colesterol total (CT) elevam a expectativa da evolução de doenças cardiovasculares, sendo intensificada durante a vida pela obesidade e por outros tantos fatores, como tabagismo, hipertensão arterial, hábitos alimentares, histórico familiar e sedentarismo (KLAG ML et al., 1993).

1.1.1 HISTÓRIA DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Os primeiros relatos sobre a doença foram feitos pelo patologista Harbitz (OSE L, 2006), que em meados do século XVIII apresentou pela primeira vez casos de falecimento súbito em portadores de xantomas. Em 1938, Müller (Müller C. 1938) apresentou a HF como uma entidade clínica e observou que a ligação de hipercolesterolemia, xantomas e manifestações de Doença Arterial Coronariana (DAC) eram comuns em algumas famílias e herdadas como um traço dominante. Aproximadamente 50 anos mais tarde, Brown e Goldstein (1976), ao observarem pacientes e culturas de células, esclareceram a complexa via da síntese endógena do colesterol e apontaram o defeito na internalização da LDL ligada ao seu receptor.

Em 1983, foi clonado e mapeado no braço curto do cromossomo 19 (Russell DW et al., 1983), onde foi encontrado o gene posteriormente designado como gene do receptor da lipoproteína de baixa densidade, ou gene *LDLR*, no ano de 1989 (MOTULSKI AG, 1989).

1.1.2 HF COMO PROBLEMA DE SAÚDE MUNDIAL

A HF é considerada uma das doenças monogênicas herdadas mais comuns na população em geral. A constância da HF na forma heterozigótica é de aproximadamente 1:500 indivíduos, fazendo-se muito rara na forma homozigótica, sendo estimada uma frequência de 1:1.000.000 de indivíduos afetados (GOLDSTEIN JL ET AL., 1989). No entanto, a HF é mais predominante em algumas populações, em consequência a um efeito "fundador".

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a HF como um problema de saúde mundial (WHO, 1997). Acredita-se que em todo o mundo tenha aproximadamente mais de 10.000.000 pessoas portadoras de HF; entretanto, pouco menos de 10% tenha diagnóstico de HF, e menos de 25% obtém o tratamento hipolipemiante. Já no Brasil a estimativa é de

250.000 a 300.000 portadores dessa doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997). Dados dizem que há uma elevada incidência de doença aterosclerótica prematura (em homens com menos de 55 anos e em mulheres com menos de 65 anos), principalmente a respeito da DAC prematura, limitando a expectativa de vida em muitas famílias de portadores de HF (SSC, 1991).

2. BASES GENÉTICAS DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Sendo a HF motivadora de aproximadamente 5%-10% dos casos de DAC em pessoas abaixo dos 55 anos (BURNETT JR et al., 2005). Não sendo tratadas, 50% dos homens heterozigotos irão desenvolver a DAC com menos de 50 anos e 100%, aos 70 anos; entre as mulheres heterozigóticas, 12% desenvolverão alguma manifestação de DAC aos 50 anos e 74%, aos 70 anos (MARKS D, et al., 2000). Aproximadamente 85% dos homens e 50% das mulheres com HF heterozigótica manifestarão um evento cardiovascular antes dos 65 anos de idade. Porém, a manifestação clínica da DAC em pacientes com a HF é heterogênea referente à idade de acontecimentos e sua intensidade. Os eventos de DAC costumam ser indicados com grande frequência em certas famílias, embora distinções consideráveis entre indivíduos tendam a acontecer (HILL, 1991), ainda que entre os provindos de famílias que dispõem a mutação no gene *LDLR*, indicando que fatores ambientais e outras condições genéticas exercem um papel modulando o avanço da aterosclerose na HF (FERRIÈRES J et al., 1995).

Por ser uma doença genética do metabolismo das lipoproteínas, a hipercolesterolemia familiar, tem a forma de herança autossômica codominante e se caracteriza por altos níveis da lipoproteína com baixa densidade (LDL-c) e do colesterol e pela presença de sinais clínicos característicos como, xantomas tendíneos e grande risco de doença arterial coronariana prematura (KHACHADURIAN, 1964)

Crianças com HF apresentam distúrbio endotelial e expansão da espessura médio-intimal das artérias carótidas, preditor de aterosclerose prematura na vida adulta. A intervenção hipolipemiante em crianças portadoras de HF por dois anos instigou retrocesso importante na aterosclerose carotídea, sem prejudicar o aumento, maturação sexual, níveis hormonais, enzimas hepáticas ou musculares. (RAAL FJ et al., 2011).

Por razões expostas, a identificação de pacientes com HF e de seus familiares, e a instituição precoce de terapia hipolipemiante e sua continuidade ao longo da vida são fatos importantes na prevenção da doença cardiovascular prematura e do risco de morte desses indivíduos.

Representada como doença de herança autossômica dominante (KHACHADURIAN AK, 1964) a HF é reconhecida por elevar os níveis de colesterol total e do LDL-c, promovida por mutações no gene que codifica o receptor da LDL ou nos genes codificantes da apo B e da pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9) (ABIFADEL M et al., 2003). A caracterização do gene LDLR é a causa genética mais prevalente, representando entre 50 a 80% dos casos. Verificou-se que defeitos no gene APOB (em menor número) e mais recentemente mutações no gene PCSK9 evidenciavam o mesmo fenótipo clínico, caracterizando também a base molecular da FH (FOUCHIER SW et al., 2005).

Na hipercolesterolemia familiar sucedem de deformidades genéticas acometendo o receptor da LDL e que são frutos da atenuação da endocitose da lipoproteína (CIVEIRA, 2004). O receptor das LDL (LDLR) é uma glicoproteína de superfície ao qual se ligam 2 ligandos, a apoB100 e a apoE, sendo através deste receptor que as LDL são retiradas da corrente sanguínea. Este receptor possui maior afinidade para a apoE do que para a apoB, sendo esta a razão pela qual as LDL permanecem mais tempo no plasma comparativamente com outras lipoproteínas (RIFAI N et al., 1999).

Ao ser afetado pelas centenas de polimorfismos no gene receptor, tanto a parte de sua estrutura se associa a apo B100 da LDL, quanto ao outro referente à proteína e que também tem de volta a circulação dos receptores que de modo que são reaproveitados depois a endocitose, retornando a membrana celular. Deformidade na apo B100, é bem mais incomum do que dos receptores da LDL (LDL-R), que também ocasionam uma hipercolesterolemia mais grave, mas a nomeação hipercolesterolemia familiar diz respeito à deficiência do receptor (SORIA LF et al., 1989).

Refere-se a um trabalho de revisão bibliográfica sobre o Diagnóstico Da Hipercolesterolemia Familiar (HF), onde foram colhidas buscas em sites: Google, Scielo, Ministério da Saúde, PubMed, entre os anos de 1938 à 2012. Os Principais autores citados nesse trabalho são: Brown MS, Goldstein JL. Ana Maria Pita Lottenberg. SANTOS. Foram utilizadas as palavras Chaves: Hipercolesterolemia, Colesterol, HDL, LDL, VLDL, Lipoproteínas, Biologia Molecular, Genética.

Dentro dos critérios de inclusão temos: Hipercolesterolemia Familiar, Diagnóstico Físico, laboratorial, molecular e Epidemiologia. E por fim, temos os Critérios de exclusão: Livros.

Por isso, a importância do presente trabalho, é mostrar o diagnóstico a partir de sinais e sintomas físicos, laboratoriais e técnicas moleculares da Hipercolesterolemia Familiar (HF).

3. DIAGNÓSTICO DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

A metodologia clínica e laboratorial para o diagnóstico da Hipercolesterolemia Familiar (HF) são fundamentos da seguinte forma:

- ✓ Sinais clínicos de depósitos extravasculares de colesterol;
- ✓ Taxas elevadas de LDL-c ou colesterol total no plasma;
- ✓ Histórico familiar de hipercolesterolemia e/ou doença aterosclerótica prematura;
- ✓ Identificação de mutações e polimorfismos genéticos que promovam o desenvolvimento da HF.

3.1 TRIAGEM:

Na I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR, 2012) se tratando da triagem do perfil lipídico é possível encontrar relações pertinentes a crianças a partir dos 2 anos de idade, antes disso, cada quadro deve ser explorado particularmente, em situações de doenças concomitantes, terapêuticas e histórico familiar, podemos observar logo abaixo.

Deve-se triar o perfil lipídico em criança entre 2 e 10 anos, quando:

- Pais ou avós, das mesmas. Apresentarem histórico de doença arterial isquêmica em homens com menos de 55 anos, e em mulheres com menos de 65 anos.
- Possuam pais com colesterol total superior a 240 mg/dL.
- Possuírem outros fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica, obesidade, tabagismo, diabetes melito, nascidos pequenos para a idade gestacional, dieta rica em gorduras saturadas e/ou ácidos graxos *trans*.
- Fizerem o uso de drogas, ou seja, portadoras de doenças que cursam com dislipidemia (síndrome da imunodeficiência humana, hipotireoidismo, doença de Cushing etc.).
- Apresentem manifestações clínicas de dislipidemias (xantomas, xantasma, arco corneal, dores abdominais recorrentes, pancreatites).

A partir dos 10 anos, toda criança deve ter dosado, ao menos uma vez, seu colesterol total, independentemente da presença de fatores de risco (Classe IIa, Nível B).

4.2 EXAME FÍSICO:

A pesquisa por sinais clínicos da HF (xantomas, xantelasmas e arco corneano) deve fazer parte do exame físico e poderá ser auxiliada por exames secundários, como o ultrassom de tendão, em casos selecionados.

Por serem extremamente específicos, esses traços não são muito sensíveis. Ainda que não tenha obrigação o comparecimento para o diagnóstico, esses sinais nos quais são percebidos preconizam claramente essa etiologia.

Os xantomas tendinosos (Figuras 1 e 2) são mais observados no tendão de Aquiles e nos tendões extensores dos dedos, podendo ser encontrados nos tendões patelar e do tríceps. Eles devem ser observados não só pela inspeção visual, mas também pela palpação. Sendo praticamente patognomônicos de HF, porém ocorrendo em menos de 50% dos casos (Hopkins PN. 2011).



Fig. 1 - Xantoma no tendão de Aquiles em portador de HF Homozigótica.

FONTE: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2012.

São achados também xantomas planares intertriginosos, principalmente na HF forma homozigótica (Figura 2).

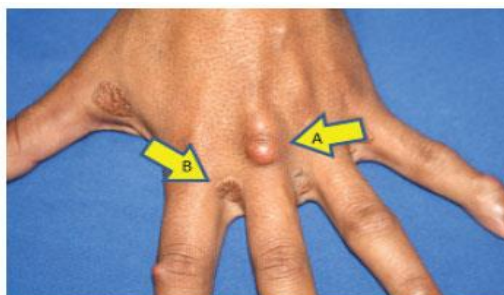


Fig. 2 - Xantoma tendinoso (A) em região dorsal da mão e xantomas planares intertriginosos (B) em portador de HF homozigótica.

FONTE: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2012.

Os xantomas tuberosos amarelo-alaranjados e os xantelasmas de pálpebras não são específicos de HF, porém, deve ser dado mérito em momento que são achados em pacientes com idade entre 20-25 anos.

O comparecimento de arco corneano, parcial ou total, aponta HF se descoberta antes dos 45 anos de idade (Fig. 3). Podem manifestar em pacientes com forma homozigótica da HF sopro sistólico ejetivo provocado pela estenose da valva aórtica e da região supra-aórtica.



Fig. 3 - Arco corneano em portador de HF homozigótica.

FONTE: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2012.

4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL:

Mesmo que não esteja definido um acordo internacional para estabelecer os critérios clínicos para o diagnóstico de HF, o mesmo dispõe da vantagem de ser mais económico por depender somente de diagnósticos físicos, do estudo do perfil lipídico e da história clínica familiar. (ALVES et al., 2004).

O sangue coletado para dosagem dos níveis de colesterol total e LDL-c, com o objetivo de rastrear a HF, tem grande importância no diagnóstico e, em consequência, para minimizar o efeito da HF dentre a morbimortalidade cardiovascular generalizada na população. O processo de rastreamento possui duas formas de ser realizado: o rastreamento universal e o rastreamento em cascata. (WILLIAMS, 1993)

4.3.1 Rastreamento em universal:

A análise do perfil lipídico deve começar a ser realizada a partir dos 10 anos de idade em toda a população. Porém, os lípides plasmáticos devem ser considerados desde os 2 anos de idade, nessas situações:

- Caso haja histórico familiar de doença aterosclerótica prematura (homens abaixo dos 55 anos ou mulheres abaixo dos 65 anos) e/ou dislipidemia;
- Caso a criança apresente, xantomas ou arco corneano, fatores de risco (hipertensão arterial, diabetes melito, fumo, obesidade) ou doença aterosclerótica.

A frequência aconselhada para a definição dos lípides plasmáticos ainda é razão de debate. Entretanto, se o perfil lipídico apresentar normalidade e apresentarem outros fatores que indiquem possível HF, por exemplo, o histórico familiar de doença aterosclerótica precoce ou hipercolesterolemia com significância, é aconselhável que o exame seja repetido dentro de um ano. Caso inexistam esses fatores, o exame terá a necessidade de ser repetido dentro de cinco anos. Demais aspectos, como nível de controle dos fatores de risco, existência de outros fatores de risco para aterosclerose, idade, hábitos de vida e possível uso de medicamentos que venham interferir com o metabolismo lipídico pode ser caracterizado para determinar a constância das dosagens de lipídeos.

Na HF o diagnóstico deve ter uma maior atenção em adultos (maiores de 20 anos) com valores de LDL-c maiores de 190 mg/dL. Em um parâmetro geral da população, a possibilidade de HF é em torno de 80% na existência de LDL-c maior que 250 mg/dL em indivíduos maiores que 30 anos, ou LDL-colesterol maior que 220 mg/dL em indivíduos entre 20-29 anos, ou LDL-c maior que 190 mg/dL em indivíduos menores que 20 anos. (WILLIAMS RR et al., 1993)

Sendo o diagnóstico de HF com maior probabilidade em portadores de LDL-c maior que 190 mg/dL e em famílias com a característica de distribuição bimodal do LDL-c, com alguns membros da mesma, apresentando níveis particularmente baixos (LDL-c menor que 130 mg/dL), já outros, portadores de HF, demonstram taxas particularmente maior que 190 mg/dL. (HOPKINS PN et al., 2011)

Anterior a confirmação de HF, é necessário que seja excluída qualquer causa secundária de hipercolesterolemia, como hipotireoidismo e síndrome nefrótica. Destacando que a existência de hipertrigliceridemia não é fato de exclusão do diagnóstico de HF.

Segundo a I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (PEREIRA, AC et al., 2012), é necessário lembrar que, a definição do perfil lipídico está submetida a uma sequência de variações associadas ao método e procedimentos usados, sendo condições intrínsecos do paciente como uso de medicamentos, doenças associadas e estilo de vida. A modo que, a

validação de uma variação laboratorial com uma amostra nova, aconselhavelmente colhida com um espaço de tempo mínimo de uma semana seguida a primeira coleta, fazendo com que aumente a confiança do diagnóstico.

4.3.2. Rastreamento em cascata

É determinado o perfil lipídico de todo o parentesco de primeiro grau dos indivíduos portadores de hipercolesterolemia. A probabilidade de ser identificado outros pacientes com HF partindo de um caso-índice é de 50% em parentes de primeiro grau, 25% de segundo grau e 12,5% de terceiro grau. A identificação de novos casos é feita conforme a recomendação do rastreamento para familiares de portadores já identificados. (Hopkins PN et al., 2011)

4.4 DIAGNÓSTICO MOLECULAR:

A HF é causada por uma alteração na síntese ou capacidade funcional dos receptores de LDL-C. O número de receptores efetivos é reduzido em cerca de metade nos heterozigotos, e os homozigotos tem praticamente a ausência de receptores funcionais de LDL-C (GOLDSTEIN et al., 2001).

Três genes foram associados ao fenótipo de HF, sendo eles: LDLR, APOB e PCSK9. Mutações no gene LDLR são a causa mais comum da HF, cerca de 60-80% dos pacientes têm uma mutação neste gene (Tosi I, Toledo-Leiva P, Neuwirth C, Naoumova RP, Soutar AK, 2007). Mutações no gene APOB têm sido evidenciadas em cerca de 2 a 10%, dependendo das populações, (Humphries SE, Norbury G, Leigh S, Hadfield SG, Nair D. 2008) e mutações no gene PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) são uma causa rara de FH, só cerca de 1% dos doentes com FH tem mutações neste gene. (SOUTAR AK et al., 2007).

Existem mais de 1200 mutações descritas até o momento no gene LDLR, dispersas por todo o gene, (Usifo E et al., 2012) essas alterações acontecem nas substituições de apenas um aminoácido (mutações missense), códons stop prematuros, grandes rearranjos, mutações na região promotora do gene afetando a sua transcrição e mutações nas zonas intrônicas adjacentes aos éxons, que afetam o correto processamento (splicing) do pré-RNA mensageiro (pré-mRNA).

Entre 60-70% do LDL-C circulante é removido da circulação pelo processo de endocitose mediado por receptores que são glicoproteínas sintetizados no retículo endoplasmático das células, parte deles se projetando para fora da célula, ligando-se às

partículas circulantes de LDL pela apóproteína B-100 (BROWN, et al., GOLDSTEIN, 1976) quando denominamos “depressões revestidas” que adentram, levando a partícula LDL-C para o interior da célula. Nessa ocasião, se separa do receptor, é captada e degradada pelas enzimas lisossômicas em seus constituintes.

Na superfície da célula é recirculado o LDLR para a captação de outras partículas LDL-C, pois passam por esse ciclo mais ou menos uma vez a cada dez minutos, mesmo que não esteja ocupado por uma partícula de LDL-C. É dispensado pelo vacúolo digestivo o colesterol livre para incorporação as membranas celulares, para o metabolismo de ácidos biliares, esteroides e eventualmente outras funções fisiológicas (GOLDSTEIN et al., BROWN, 1984).

O diagnóstico de exatidão só pode ser obtido através do estudo molecular. (SOUTAR AK et al., 2007). O diagnóstico molecular da HF permite o diagnóstico correto da patologia e tem grande importância na prevenção de doença cardiovascular, fundamentando a introdução de medidas terapêuticas mais precoces e/ou agressivas, que se têm demonstrado efetivas na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular em adultos e crianças. (DEFESCHE JC, et al., 2004)

Em consideração que as doenças cardiovasculares (DCV) se ampliam de forma demorada e evolutiva despertando nos primeiros anos de vida e que o LDL é de extrema importância nesse processo, torna-se relevante à contribuição de demais estudos referentes à Hipercolesterolemia Familiar na determinação das características laboratoriais e exames genéticos utilizados para a confirmação do diagnóstico, se preocupando em identificar os fatores associados com a HF.

Para se conceituar a probabilidade de diagnóstico de HF, a melhor maneira é visar a concentração de LDL-c é de ≥ 190 mg/dL em adultos (Civeira F. 2004). O comparecimento de qualquer grau de arco corneal. Acontece em 50% dos indivíduos com HF aos 50 anos (Winder AF, Jolleys JC, Day LB, Butowski PF. 1998). Entretanto, não é seguro a relação entre o grau do arco corneal e as manifestações de doenças arterial coronarianas. O engrossamento dos tendões ocorre em 63% dos portadores de HF; modificações na ecogenicidade dos tendões acontecem em 90% dos casos e xantomas são observados em 68% dos portadores com alterações do gene LDLR (KOIVUNEN-NIEMELÄ T et al., 1993).

5. COSIDERACOES FINAIS

Aprofundar nos conhecimentos referente à importância do diagnóstico sobre Hipercolesterolemia Familiar colaborou na elucidação dos componentes genéticos, pois a partir dessa informação é possível o rastreamento do histórico familiar das pessoas afetadas, determinando os riscos e estabelecendo os genes comprometidos.

Foi possível compreender que a Hipercolesterolemia Familiar está mais presente nos homens na faixa dos 30 anos, por consequência dos fatores de riscos, no qual está incluso o tabagismo e bebidas alcoólicas.

A construção dos conhecimentos girou de forma propícia a respeito dessa doença hereditária, por mais que os estudos escritos e publicados sejam ainda desprovidos de informações, ou seja, escassos para pesquisas de revisão bibliográfica.

6. REFERÊNCIAS

1. ABIFADEL M, VARRET M, RABÈS JP, ALLARD D, OUGUERRAM K, DEVILLERS M, ET AL. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-6.
2. BROWN MS, GOLDSTEIN JL. Analysis of a mutant strain of human fibroblasts with a defect in the internalization of receptor bound low density lipoprotein. *Cell.* 1976;9(4 Pt 2):663-74.
3. BURNETT JR, RAVINE D, VAN BOCKXMEER FM, WATTS GF. Familial hypercholesterolaemia: a look back, a look ahead. *Med J Aust.* 2005;182(11):552-3.
4. 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.
5. DEFESCHE JC, LANSBERG PJ, UMANS ECKENHAUSEN MA, KASTELEIN JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med.* 2004; 4(1): 59-65.
6. FERRIÈRES J, LAMBERT J, LUSSIER-CACAN S, DAVIGNON J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation.* 1995;92(3):290-5.
7. FOUCHIER SW, KASTELEIN JJ, DEFESCHE JC: Update of the molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Mutat* 2005, 26(6):550-556. 42.
8. GAMEIRO, F. Estudo Bioquímico e Molecular de Famílias com Hipercolesterolemia Familiar – 2012.
9. GARCIA CK, WILUND K, ARCA M, ZULIANI G, FELLIN R, MAIOLI M, ET AL. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science.* 2001;292(5520):1394-8.
10. GOEDEKE, L.; FERNANDEZ-HERNANDO, C. Regulation of cholesterol homeostasis. *Cell Mol Life Sci*, v. 69, n. 6, p. 915-30, Mar 2012.
11. GOLDSTEIN, J. L; BROWN, M. S. Molecular medicine. The cholesterol quartet. *Science*, Washington, v. 292, n. 5520, p. 1310-2, 2001.

12. GOLDSTEIN, J. L; BROWN, M. S. Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. *J. Lipid Res.*, Memphis, v. 25, n. 13. p. 1450-61, 1984;
13. HENRY, J.B. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 18 ed. São Paulo: Manole, 1998.
14. HILL JS, HAYDEN MR, FROHLICH J, PRITCHARD PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb.* 1991;11(2):290-7.
15. HOPKINS PN, TOTH PP, BALLANTYNE CM, RADER DJ; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S9-17.
16. HUMPHRIES SE, NORBURY G, LEIGH S, HADFIELD SG, NAIR D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol.* 2008; 19(4): 362-368.
17. KHACHADURIAN AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med.* 1964;37:402-7
18. KLAG ML, FORD DE, MEAD LA, HE J, WHELTON PK, LIANG KY, ET AL. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1993.
19. KOIVUNEN-NIEMELÄ T, ALANEN A, VIIKARI J. Sonography of the Achilles tendon in hypercholesterolaemia. *J Intern Med.* 1993;234(4):401-5.
20. LOTTENBERG, Ana Maria Pita. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. 2009. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/abem/v53n5/12.pdf>>. Acessado em: 08/10/2107.
21. MAHLEY RW, HUANG Y. Atherogenic remnant lipoproteins: role for proteoglycans in trapping, transferring, and internalizing. *J Clin Invest.* 2007.
22. MARKS D, WONDERLING D, THOROGOOD M, LAMBERT H, HUMPHRIES SE, NEIL HA. Screening for hypercholesterolaemia *versus* case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2000;4(29):1-123.
23. MAXFIELD, F. R.; VAN MEER, G. Cholesterol, the central lipid of mammalian cells. *Curr Opin Cell Biol.* v. 22, n. 4, p. 422-9, Aug 2010.

24. MOGHADASIAN MH, SALEN G, FROHLICH JJ, SCUDAMORE CH. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol.* 2002;59(4):527-9.
25. MORGANROTH J, LEVY RI, MCMAHON AE, GOTTO AM JR. Pseudohomozygous type II hyperlipoproteinemia. *J Pediatr.* 1974;85(5):639-43.
26. MOTULSKI AG. Genetic aspects of familial hypercholesterolemia and its diagnosis. *Arteriosclerosis.* 1989;9(1 Suppl):I3-7.
27. MÜLLER C. Xanthomata, hypercholesterolemia and angina pectoris. *Acta Med Scand Suppl.* 1938;89:75-84.
28. PATEL SB, SALEN G, HIDAKA H, KWITEROVICH PO, STALENHOF AF, MIETTINEN TA, ET AL. Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption. The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21. *J Clin Invest.* 1998;102(5):1041-4.
29. PEREIRA, AC. Et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia - I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar. vol.99. São Paulo, 2012.
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 associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011;124(20):2202-7.
31. RAITAKARI OT, JUONALA M, KÄHÖNEN M, TAITTONEN L, TOMI LAITINEN T, MÄKITORKKO N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *JAMA.* 2003.
32. RAVEL, R. Laboratório clínico: aplicações clínicas dos dados laboratoriais. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
33. RIFAI N, BACHORIK, PS, ALBERS, JJ: Lipoproteins and Apolipoproteins. In: Text Book of Clinical Chemistry. Edited by Burtis C, Ashwood, E, 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders & Co; 1999.
34. RUI FONTES. Lipoproteínas Plasmáticas. 2012. Disponível em: <
https://users.med.up.pt/~ruifonte/PDFs/PDFs_arquivados_anos_anteriores/2011-2012/G2011-2012/2G04_Lipoproteinas_plasmaticas.pdf>. Acessado em: 08/10/2017.
35. RUSSELL DW, YAMAMOTO T, SCHNEIDER WJ, SLAUGHTER CJ, BROWN MS, GOLDSTEIN JL. c-DNA cloning of the bovine low density lipoprotein receptor: feedback regulation of a receptor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983;80(24):7501-5.

36. S.R. Daniels, Greer FR, Committee on Nutrition Lipid screening and cardiovascular health in childhood Pediatrics, 122 (2008),
37. SANTOS R.D., GAGLIARDI A.C.M., XAVIER H.T., CASELLA FILHO A., ARAÚJO D.B.; Cesena F.Y., Alves R.J. et al. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF) In: Arq. Bras. Cardiol. vol.99 no.2 supl.2 São Paulo Aug, 2012. Disponível em: www.scielo.org.br. Acesso em 18.10.2017.
38. SORIA LF, LUDWIG EH, CLARKE HR, VEGA GL, GRUNDY SM, MCCARTHY BJ. Association between a specific apoprotein B mutation and familial defective apo B 100. Proc Natl Acad Sci USA. 1989;86(2):587-91.
39. SOUTAR AK, NAOUMOVA RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hyper Mechanisms of disease: genetic causes of familial hyper- cholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007; 4(4): 214-225.
40. THOMPSON GR. A Handbook of Hyperlipidaemia. London: Current Science Ltd. 1989.
41. TOSI I, TOLEDO-LEIVA P, NEUWIRTH C, NAOUMOVA RP, SOUTAR AK. Genetic defects caus- ing familial hypercholesterolaemia: identification of deletions and duplications in the LDL-receptor gene and summary of all mutations found in patients attending the Hammersmith Hospital Lipid Clinic. Atherosclerosis. 2007; 194(1): 102-111.
42. USIFO E, LEIGH SE, WHITTALL RA, LENCH N, TAYLOR A, YEATS C, ORENGO CA, MARTIN AC, CELLI J, HUMPHRIES SE. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholes- terolemia variant database: update and pathological assessment. Ann Hum Genet. 2012; 76(5): 387-401.
43. VAN AALST-COHEN ES, JANSEN AC, DE JONGH S, DE SAUVAGE NOLTING PR, KASTELEIN JJ: Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of familial hypercholesterolemia. Semin Vasc Med 2004, 4(1):31-41.
44. WEBBER LS, SRINIVASAN SR, WATTIGNEY WA, BERENSON GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. Am J Epidemiol. 1991.
45. WILLIAMS RR, HUNT SC, SCHUMACHER MC, HEGELE RA, LEPPERT MF, LUDWIG EH. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol. 1993;72(2):171-6.

46. WINDER AF, JOLLEYS JC, DAY LB, BUTOWSKI PF. Corneal arcus, case finding and definition of individual clinical risk in heterozygous familial hypercholesterolaemia. Clin Genet. 1998;54(6):497-502.
47. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Familial hypercholesterolemia (FH). Report of a WHO consultation. Paris: WHO: Human Genetic Programme; 1997.
48. WYNGAARDEN, J.B. & SMITH, L.H. Cecil Tratado de Medicina Interna. 18 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990.