

## Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Rastreamento Genético em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar

*Predictors of Family Recruitment in a Program of Genetic Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia*

*Maria Cristina de Oliveira Izar e Francisco Antonio Helfenstein Fonseca*

*Disciplina de Cardiologia - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil*

*Minieditorial referente ao artigo: Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Rastreamento Genético em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar*

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença hereditária comum que afeta o metabolismo lipídico; está associada a exposição prolongada a níveis altos de LDL-colesterol e doença cardiovascular aterosclerótica prematura. A HF tem uma carga grande sobre os pacientes e seus parentes, devido aos anos de vida perdidos e, especialmente, por não ser diagnosticada como uma entidade.<sup>1</sup>

Apesar dos níveis altos de LDL-colesterol e mesmo após um evento aterosclerótico, uma grande proporção de indivíduos com HF permanece sem diagnóstico.<sup>2,3</sup> Os critérios para o diagnóstico de HF são baseados em achados clínicos, história familiar, níveis de LDL-colesterol e exames genéticos (Simon Broome ou Dutch Lipid Clinic Network), ou nos níveis isolados de LDL-colesterol (US MED PED).<sup>4</sup> No entanto, os fenótipos de HF podem variar, e a ausência de sinais físicos (15-30% dos pacientes com diagnóstico genético de HF apresentam xantomas ou arcos corneanos, e 5% possuem xantelasma) podem contribuir para o subdiagnóstico da HF.<sup>5-7</sup>

O exame genético com uso de um painel que inclui genes causadores de HF (LDLR, APOB, PCSK9 e LDLRAP-1) é a melhor abordagem para identificar caso - índice.<sup>1,4</sup> Quando a triagem em cascata é proposta para uma família com um caso genético confirmado de HF, os custos desse programa

de rastreamento são muito menores e são considerados uma intervenção custo-efetiva, que possibilita o diagnóstico e tratamento precoces dos familiares acometidos. Um problema com o rastreamento em cascata é como ter uma alta proporção de parentes aderindo ao programa de rastreamento.<sup>8-11</sup>

Silva-Souza, et al.,<sup>12</sup> no artigo intitulado Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Triagem Genética em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar, identificaram os melhores preditores de triagem genética familiar, usando características derivadas de seus probandos.<sup>12</sup> De janeiro de 2011 a julho de 2015, 183 probandos (confirmados para HF por exames genéticos) tiveram seus familiares de 1º grau recrutados para o programa em cascata. A variável de resposta foi o número de parentes que aderiram ao recrutamento.<sup>13</sup> Variáveis do estudo foram produzidas a partir de características clínicas e socioeconômicas dos casos índice. Um modelo de regressão binomial linear negativo foi utilizado para testar os preditores. A origem de referência do local da triagem em cascata versus prevenção terciária, o colesterol LDL no caso-índice e a história familiar foram preditores independentes para um número maior de indivíduos recrutados.

Há uma série de razões que reforçariam a necessidade e a importância de aderir a um programa de triagem genética em cascata. Os custos são menores do que quando um caso-índice é diagnosticado,<sup>10</sup> é um preditor de doença coronariana,<sup>14</sup> a adesão a fármacos hipolipemiantes pode ser aumentada, e o tratamento pode ser iniciado mais cedo na vida.<sup>14</sup> Um acompanhamento estruturado dos indivíduos triados deve ser realizado para garantir tratamento precoce e contínuo. A maioria das preocupações relacionadas com a falta de adesão ao rastreamento está relacionada com a educação do paciente/parentes e com a inércia do médico. Estratégias para abordar essas questões e reduzir o ônus da doença aterosclerótica nessa população devem ser desenvolvidas.

### Palavras-chave

Hipercolesterolemia Tipo II/genética; Transtornos do Metabolismo Lipídico; Hipercolesterolemia/tratamento preventivo; Estratégia Saúde da Família.

**Correspondência:** Maria Cristina de Oliveira Izar •  
Rua Loefgren, 1350. CEP 04040-001, Vila Clementino, São Paulo, SP – Brasil  
E-mail: mcoizar@terra.com.br; mcoizar@cardiol.br

**DOI:** 10.5935/abc.20180193

### Referências

1. 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. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–90a.
2. Brønne I, Kleinecke M, Reiz B, Graf E, Strom T, Wieland T, et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet* 2016;24(2):191-7.
3. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-Jauregui C, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science*. 2016;354(6319):pii:aaaf7000.
4. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araujo DB, Cesena FY, et al. [First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia]. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Suppl 2):1–28.
5. Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135(22):2133–44.
6. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muñoz O, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1278–85.
7. Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet*. 2004;66(6):483-7.
8. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vázquez-Cárdenas A, Pereira AC, et al. Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol*. 2016;11(1):160–6.
9. Henderson R, O’Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci*. 2016 Apr 16;23:39.
10. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M, et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J*. 2017;38(23):1832–9.
11. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muñoz O, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):260–71.
12. Silva PRS, Jannes CE, Oliveira TGM, Gómez LMG, Krieger JE, Santos RD, et al. Predictors of Family Enrollment in a Genetic Cascade Screening Program for Familial Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(4):578-584.
13. Khera AV, Won HH, Peloso GM, awson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578–89.
14. Kassner U, Wuhle-Demuth M, Missala I, Humphries SE, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Clinical utility gene card for: hyperlipoproteinemia, type II. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(7) doi:10.10338/ejhg.2013.271. Epub 2013 Nov 20



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons