

Dislipidemia e risco cardiovascular em crianças: identificação de biomarcadores para uma melhor diferenciação entre uma dislipidemia monogénica e uma dislipidemia poligénica/externa

Ana Margarida **Medeiros**^{1,2}, Ana Catarina **Alves**^{1,2},
Pedro **Aguiar**³, Mafalda **Bourbon**^{1,2}, em nome dos investigadores
do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar
mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt

(1) Unidade de Investigação & Desenvolvimento. Grupo de Investigação Cardiovascular. Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, INSA.

(2) Center for Biodiversity, Functional & Integrative Genomics (BioFIG). Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa.

(3) Grupo de Epidemiologia e Estatística. Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa.

Introdução

A dislipidemia é um dos fatores de risco cardiovascular com maior prevalência na nossa população. A sua origem pode ser primária (frequentemente monogénica), secundária a outras condições patológicas, como a obesidade, diabetes *mellitus* ou hipotireoidismo ⁽¹⁾, ou até ter uma causa poligénica/ambiental ⁽²⁾. Sabendo que a dislipidemia, e outros fatores de risco, persistem até à vida adulta ^(3,4), e que a combinação de múltiplos fatores de risco está associada a um maior risco cardiovascular, é importante a identificação e estratificação do risco cardiovascular em crianças, para que a implementação de medidas terapêuticas e/ou de estilos de vida saudáveis contribuam para uma diminuição do seu risco cardiovascular ^(1,5).

A Hipercolesterolemia Familiar (FH) é a doença genética do metabolismo lipídico mais frequentemente diagnosticada em crianças e adolescentes e possui uma frequência de 1:400/500 na maioria das populações europeias ⁽⁶⁾. A FH é uma doença autossómica dominante, que resulta de mutações nos genes LDLR, APOB e PCSK9, e clinicamente caracteriza-se por concentrações muito elevadas de colesterol LDL (LDL-C) no plasma desde o nascimento ⁽⁷⁾. Os doentes com FH possuem um risco elevado de desenvolverem aterosclerose e uma doença cardiovascular prematura, no entanto a identificação precoce de crianças com FH, associado a um aconselhamento de estilos de vida saudáveis e tratamento adequado, contribuem para a redução do risco cardiovascular, justificando assim um diagnóstico precoce desta doença ^(6,8,9).

Neste sentido, a distinção entre dislipidemia monogénica e dislipidemia de causa poligénica/ambiental revela-se fundamental para a avaliação do risco cardiovascular, aconselhamento e tratamento de doentes com

dislipidemia; a dislipidemia monogénica está associada a um maior risco cardiovascular e requer a implementação precoce de terapêutica farmacológica adequada para reduzir o elevado risco cardiovascular, enquanto numa dislipidemia de causa externa, na maioria dos casos, o risco é diminuído apenas através da implementação de estilos de vida saudáveis ^(5,6,10).

Objetivo

O presente trabalho tem como objetivo avaliar e estratificar o risco cardiovascular num grupo de crianças com dislipidemia, identificar biomarcadores que permitam uma melhor distinção entre uma dislipidemia monogénica e poligénica, e com base nos resultados obtidos determinar novos critérios clínicos para a identificação de crianças com FH.

Métodos e resultados

Os principais fatores de risco cardiovascular foram analisados numa coorte de 237 crianças com diagnóstico clínico de FH (critérios de admissão adaptados de Simon Broome). Cerca de 40.0% possuíam pelo menos dois fatores de risco cardiovascular e em 37.6% foi identificada uma mutação nos genes LDLR e APOB, possuindo deste modo um diagnóstico genético de FH. As crianças com FH apresentaram marcadores aterogénicos significativamente mais elevados, como colesterol total (CT), LDL-C, razão colesterol não HDL/colesterol HDL (razão n-HDL - C-HDL-C) apoB, razão apoB/apoA1, *small dense* LDL (sdLDL) e menor concentração de partículas antiaterogénicas como colesterol HDL (HDL-C), apoA1, apoA2. O grupo de crianças com mutações de alelo nulo no gene LDLR revelou um fenótipo mais severo, apresentando níveis mais elevados de CT e LDL-C quando comparado com o grupo de crianças com mutações de alelo defeituoso. Embora não sendo estatisticamente significativo, o grupo de crianças com mutações no gene APOB apresenta níveis mais baixos de CT e LDL-C quando comparado com o grupo de crianças com mutações de alelo defeituoso. O grupo de crianças referenciadas ao estudo como *caso-index* possui um fenótipo mais severo que o grupo de crianças identificadas através do método de *cascade screening*, apresentando níveis significativamente mais elevados de CT, LDL-C e sdLDL.

As crianças nas quais não foi encontrada uma alteração causadora de doença, ou seja, sem diagnóstico genético de FH (62.4%) apresentavam uma dislipidemia menos severa e uma maior prevalência de excesso de peso/obesidade, níveis ligeiramente mais elevados de triglicéridos (TG) (estatisticamente não significativo) e níveis significativamente mais elevados de lipoproteínas associadas aos TG (apoC2, apoC3) sugerindo que os fatores externos (estilos de vida menos saudáveis, tais como maus hábitos alimentares e/ou inatividade física) poderão ser a causa subjacente da sua hipercolesterolemia.

artigos breves_ n. 6

Após a análise do perfil lipídico das crianças de acordo com o diagnóstico molecular de FH, foram selecionados parâmetros bioquímicos com diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de modo a identificar os melhores biomarcadores que permitissem distinguir crianças com FH de crianças com outro tipo de dislipidemia não monogénica. Os valores de corte que melhor otimizam a discriminação entre estes dois grupos foram obtidos através de curvas ROC para os biomarcadores TC, LDL-C, razão apoB/apoA1, razão n-HDL-C/HDL-C, apoA1, apoB e encontram-se no **Quadro 1**. O **Gráfico 1** ilustra as curvas ROC obtidas para os 3 melhores biomarcadores; a razão apoB/apoA1, com um valor de corte ≥ 0.68 , foi identificado como sendo o melhor biomarcador ($AUC = 0.835$) para diferenciar a FH de outras dislipidemias.

Os critérios atualmente utilizados para o diagnóstico clínico de crianças com FH (*Simon Broome*) consistem em valores de corte de CT ≥ 260 mg/dL ou LDL-C ≥ 155 mg/dL, em conjunto com

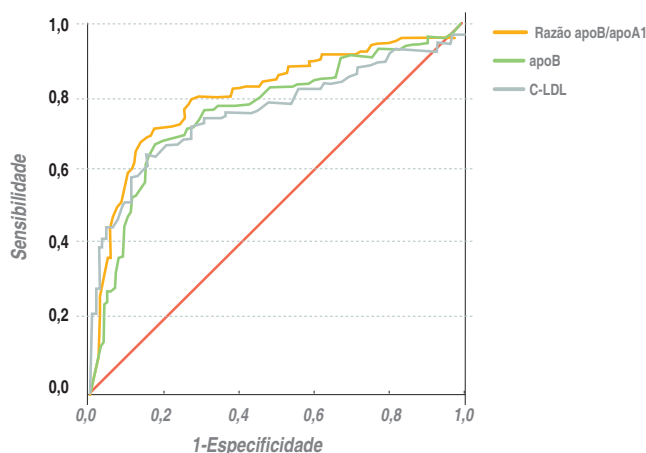
uma história familiar de hipercolesterolemia e/ou doença cardiovascular prematura. Com base nos resultados obtidos anteriormente, foram testadas 4 alterações a estes critérios que incluem a introdução de um novo biomarcador (razão apoB/apoA1 ≥ 0.68) e de um novo valor de corte para o LDL-C (≥ 190 mg/dL). Os diferentes critérios foram avaliados e comparados com o critério de *Simon Broome* atualmente utilizado, com determinação da sensibilidade e especificidade para cada um dos critérios. A utilização de CT ≥ 260 mg/dL ou LDL-C ≥ 190 mg/dL como valores de corte, em simultâneo com uma história familiar de hipercolesterolemia ou doença cardiovascular prematura, e incluindo também as crianças que não cumpram estes critérios, ou para os quais a ausência de dados como valores pré-tratamento ou história familiar, mas que possuam uma razão apoB/apoA1 ≥ 0.68 , conduziu a um aumento da sensibilidade (56% para 85%) apenas com uma ligeira diminuição na especificidade (80% para 71%).

Quadro 1: Valores de corte estabelecidos para os seis biomarcadores que melhor otimizam a discriminação entre crianças com FH e crianças sem FH; comparação da capacidade discriminativa (sensibilidade e especificidade) entre os novos valores de corte e os valores de corte de Simon Broome.

Biomarcador	AUC	Valores de corte	Simon Broome
CT	0.743	257.48 mg/dL Sensibilidade 72,6% Especificidade 68,5%	260 mg/dL Sensibilidade 70,7% Especificidade 71,9%
LDL-C	0.743	189.93 mg/dL Sensibilidade 72,5% Especificidade 70,3%	155 mg/dL Sensibilidade 87,7% Especificidade 23,4%
Razão apoB/apoA1	0.835	0.6848 Sensibilidade 80,0% Especificidade 76,9%	
Razão n-HDL-C/HDL-C	0.736	3.708 Sensibilidade 71,7% Especificidade 67,4%	
apoA1	0.750	137.5 mg/dL Sensibilidade 73,1% Especificidade 67,4%	
apoB	0.820	96.95 mg/dL Sensibilidade 77,9% Especificidade 76,0%	

AUC: area under the curve; CT: colesterol total; LDL-C: colesterol LDL; HDL-C: colesterol HDL; n-HDL-C: colesterol não-HDL; apoB: apolipoproteína B; apoA1: apolipoproteína A1

Gráfico 1: Curvas ROC para os três biomarcadores que melhor discriminam entre crianças com FH e crianças sem FH: razão apoB/apoA1 ($AUC=0.835$); apoB ($AUC=0.820$); LDL-C ($AUC=0.743$).



→ continua

artigos breves_ n. 6

Conclusões

Os resultados obtidos no presente trabalho comprovam que a determinação dos parâmetros apoB e apoA1, e consequentemente a determinação da razão apoB/apoA1, podem contribuir para uma melhor identificação de doentes em risco, como sugerido nas guidelines europeias ESC/EAS, para casos de dislipidemia severa ⁽⁹⁾.

A identificação precoce de crianças em risco e a estratificação do seu risco cardiovascular, em conjunto com um aumento de iniciativas de educação para a saúde, implementação de estilos de vida saudáveis e/ou tratamento farmacológico adequado em crianças com FH, terão como consequência, a longo prazo, uma redução da mortalidade por doença cardiovascular.

Referências bibliográficas:

- (1) Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011 Dec;128(Suppl 5):S213-56.
- (2) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 ;364(9438):937-52.
- (3) Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998 338(23):1650-6.
- (4) Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999 ;281(8):727-35.
- (5) Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008 ;122(1):198-208.
- (6) Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011 ;5(Suppl 3):S30-7.
- (7) Goldstein JL, Hobbs H, Brown MS (eds.). *Familial Hypercholesterolaemia*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995.
- (8) DeMott K NL, Shaw EJ, Minhas R, et al. *Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia*. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008.
- (9) Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011 ;217(1):3-46.
- (10) Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, et al. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011 ;5(Suppl 3):S9-17.