

Critérios de inclusão e de exclusão no Estudo de Dislipidemias Familiares Monogênicas Raras



Para a inclusão de casos-índice com suspeita clínica de dislipidemia familiar neste estudo, os participantes devem ter suspeita clínica de uma das dislipidemias mencionadas em baixo e preencher os critérios clínicos mencionados:

Síndrome de quilomicronemia familiar

A síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) é uma doença autossômica recessiva, sendo a sua prevalência estimada de 1 caso em 1 milhão. Os indivíduos com esta patologia não possuem ou possuem baixa atividade da LPL. A dislipidemia apresenta-se geralmente na infância com episódios de dor abdominal e soro anormalmente lipêmico, valores de triglicéridos elevados (>800 mg/dL) e pancreatite e/ou hepatomegalia e/ou xantomas eruptivos e/ou lipemia retinal. Os genes associados à FCS são: *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* e *GPIHBP1*.

Critérios de exclusão: diabetes e distúrbios da tiroide.

Hipertrigliceridemia transiente infantil

A hipertrigliceridemia transiente infantil é uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada por valores de triglicéridos entre 200 mg/dL e 1000 mg/dL e colesterol total normal, hepatomegalia moderada a grave, hipertrigliceridemia transiente e esteatose hepática. Manifesta-se na infância com má progressão ponderal, vômitos e abdômen aumentado. O gene associado à hipertrigliceridemia transiente infantil é o *GPD1*.

Critérios de exclusão: diabetes e distúrbios da tiroide.

Deficiência em lipase ácida lisossomal

A deficiência em lipase ácida lisossomal (LALD) é uma doença autossômica recessiva, causada por variantes no gene *LIPA* e caracterizada por deficiência na enzima lipase ácida lisossomal que origina um aumento de ésteres de colesterol e triglicéridos no lisossoma. Indivíduos com LALD apresentam hepatomegalia, dislipidemia, disfunção hepática com progressão para fibrose e cirrose e predisposição para doença cardiovascular aterosclerótica. A prevalência estimada desta patologia é de 1/150 000-300 000.

Critérios de exclusão: diabetes e distúrbios da tiroide.

Lipodistrofia familiar tipo Dunnigan

A lipodistrofia familiar tipo Dunnigan é uma doença autossômica dominante rara. É caracterizada pelo desaparecimento progressivo de tecido adiposo subcutâneo nos membros, região do glúteo, abdômen e tronco, acompanhado pela acumulação de gordura na face, pescoço, fossa supraclavicular e região intra-abdominal, conferindo o aspeto de hipertrofia. Verificam-se também alterações metabólicas, como dislipidemia, diabetes, esteatose hepática e hipertensão. Variantes no gene lamina A/C (*LMNA*) encontram-se associadas à lipodistrofia familiar tipo Dunnigan.

Sitosterolemia

A sitosterolemia é uma doença autossômica recessiva rara, causada por variantes nos genes *ABCG5/8* com uma prevalência estimada de 1 caso em 1 milhão. Caracteriza-se por níveis plasmáticos elevados de esteróis vegetais (especialmente B-sitosterol), c-LDL elevado, xantomas e doença cardiovascular prematura. Verificam-se também alterações a nível hematológico, bem como hepático (esteatose hepática, hepatomegalia). Os indivíduos com sitosterolemia recebem por vezes um diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar, no entanto, é importante distinguir estas duas formas de hipercolesterolemia pois o tratamento é diferente.

Critérios de exclusão: diabetes e distúrbios da tiroide.

Patologias associadas a valores baixos de c-LDL (Hipoposterolemia)

A abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia apresentam uma prevalência estimada de 1 em 1 milhão e caracterizam-se por valores muito baixos de colesterol total, c-LDL e apoB, bem como, má absorção de vitaminas lipossolúveis que conduzem à degeneração da retina, neuropatia e coagulopatia. A esteatose hepática pode também ser comum. São causadas por variantes nos genes *MTTP*, *APOB*, *SAR1B* ou *ANGPTL3* que não permitem o correto empacotamento e/ou secreção de apoB. Os pais dos casos-índice com abetalipoproteinemia, apresentam normalmente valores normais de c-LDL, enquanto os pais dos casos-índice com hipobetalipoproteinemia apresentam valores reduzidos, normalmente para metade, de c-LDL. Desta forma, a abetalipoproteinemia tem um modo de herança genética autossômica recessiva e a hipobetalipoproteinemia é co-dominante.

Patologias associadas a valores baixos e altos de c-HDL

A hipoalfalipoproteinemia é uma doença autossômica dominante rara, caracterizada por valores extremamente baixos de c-HDL (<5º percentil ou <35 mg/dL). A hipoalfalipoproteinemia inclui a doença de Tangier, deficiência em apolipoproteína A-I (*APOA1*), deficiência de lecitina colesterol aciltransferase (*LCAT*) (FLD) e doença do olho de peixe (FED). São causadas por variantes nos genes *ABCA1*, *APOA1* e *LCAT*, respetivamente. A apresentação clínica da hipoalfalipoproteinemia inclui opacidades da córnea, anemia hemolítica, proteinúria, doença renal crónica, hipertrigliceridemia. A hiperalfalipoproteinemia é uma doença autossômica dominante rara, caracterizada por valores elevados de c-HDL (>95º percentil) e causada por variantes no gene *CETP*.