

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Hipercolesterolemia familiar heterozigótica com intolerância aos inibidores da PCSK9 e à aférese de lipoproteínas DALI: um caso clínico

Pedro Mangas Palma

M
2020



Hipercolesterolemia familiar heterozigótica com intolerância aos inibidores da PCSK9 e à aférese de lipoproteínas DALI: um caso clínico

Pedro Miguel Mangas Neto da Palma

ENDEREÇO ELETRÓNICO: UP201404348@ICBAS.UP.PT

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR, UNIVERSIDADE DO PORTO

ORIENTADOR: PROF. DOUTOR HUMBERTO JOSÉ DA SILVA MACHADO

PROFESSOR CATEDRÁTICO CONVIDADO NO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR, UNIVERSIDADE DO PORTO

ASSISTENTE GRADUADO SÉNIOR NO HOSPITAL SANTO ANTÓNIO, CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DO PORTO

Maio de 2020

O ALUNO: *Pedro Mangao Palma*
DATA: *27.05.20*

O ORIENTADOR: *Humberto Machado*
DATA: *27.05.2020*

RESUMO

A hipercolesterolemia familiar é uma doença genética autossômica dominante comum. Caracteriza-se por concentrações plasmáticas aumentadas de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade desde o nascimento. Na ausência de terapêutica, associa-se ao desenvolvimento de aterosclerose e doença cardiovascular prematuras e, frequentemente, à morte em idade jovem.

Assim, estes doentes requerem uma abordagem terapêutica agressiva com o objetivo de reduzir a concentração plasmática de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade com recurso a agentes farmacológicos como as estatinas, a ezetimiba e os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9. No entanto, por vezes, esta estratégia é insuficiente para atingir os alvos terapêuticos ou os doentes não são capazes de a tolerar pelos efeitos adversos associados aos fármacos. Estes indivíduos mantêm um risco elevado de eventos cardiovasculares e são potenciais candidatos para a aférese de lipoproteínas.

Neste contexto, apresenta-se o caso de uma mulher de 42 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica que desenvolveu uma reação rara aos inibidores da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 e à aférese de lipoproteínas, sendo feita uma revisão da literatura relevante a este propósito.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia familiar, Estatinas, Ezetimiba, Inibidores da PCSK9 e Aférese de lipoproteínas.

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia is a common, autosomal dominant genetic disease. It is characterized by severely elevated serum levels of low-density lipoprotein cholesterol from birth. When left untreated, it results in the premature development of atherosclerosis, cardiovascular disease and often death at a very young age.

These patients require aggressive treatment to reduce circulating low-density lipoprotein cholesterol, frequently with multiple pharmacologic agents, such as statins, ezetimibe and proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors. However, some are unable to sufficiently lower their low-density lipoprotein cholesterol with the use of these drugs. In addition, some cannot receive high-intensity statin therapy due to related adverse effects. These individuals remain at high risk for cardiovascular events and are potential candidates for lipoprotein apheresis.

In this case report we present an unusual reaction to proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors and lipoprotein apheresis treatment in a 42-year-old female with heterozygous familial hypercholesterolemia along with a review of the relevant literature on the topic.

Key words: Familial Hypercholesterolemia, Statins, Ezetimibe, PCSK9 inhibitors, Lipoprotein apheresis.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABCG	gene da <i>ATP-binding cassette sub-family G</i>
<i>APOB</i>	gene da apolipoproteína B 100
ApoB-100	apolipoproteína B 100
<i>APOE</i>	gene da apolipoproteína E
CASCADE FH	<i>Cascade Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia</i>
CLEAR Harmony	<i>Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk</i>
CLEAR Outcomes	<i>Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo</i>
CLEAR Wisdom	<i>Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk</i>
CT	colesterol total
DALI	adsorção direta de lipoproteínas
DCV	doença cardiovascular
DLCN	<i>Dutch Lipid Clinic Network</i>
HDL	lipoproteínas de elevada densidade
HDL-C	colesterol das lipoproteínas de elevada densidade
HF	hipercolesterolemia familiar
IMPROVE-IT	<i>Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes</i>
JUPITER	<i>Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin</i>
LDL	lipoproteínas de baixa densidade
LDL-C	colesterol das lipoproteínas de baixa densidade
LDLR	recetor das LDL
<i>LDLR</i>	gene do LDLR
<i>LIPA</i>	gene da lipase ácida lisossomal
MONET	novo tratamento extracorporeal de filtração por membrana otimizado
MTP	proteína microsomal de transferência de triglicerídeos
ODYSSEY	<i>Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORION-9	<i>Trial to Evaluate the Effect of Inclisiran Treatment on Low Density Lipoprotein Cholesterol in Subjects With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia</i>
OSLER	<i>Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial</i>
PCSK9	pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9
<i>PCSK9</i>	gene da PCSK9
SCORE	<i>European Systematic COronary Risk Evaluation</i>
<i>STAP1</i>	gene da <i>signal-transducing adaptor protein 1</i>
VLDL	lipoproteínas de muito baixa densidade
TG	triglicerídeos

ÍNDICE

ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	1
EPIDEMIOLOGIA	1
FISIOPATOLOGIA	1
I. MUTAÇÕES NO <i>LDLR</i>	2
II. MUTAÇÕES NO <i>PCSK9</i>	2
III. MUTAÇÕES NO <i>APOB</i>	2
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	3
DIAGNÓSTICO	3
RISCO CARDIOVASCULAR	5
TRATAMENTO	6
I. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO.....	6
II. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	8
III. AFÉRESE DE LIPOPROTEÍNAS.....	10
IV. OUTROS.....	12
V. TERAPÊUTICAS EM FASE EXPERIMENTAL	12
CASO CLÍNICO	15
DISCUSSÃO.....	17
A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO	17
DESAFIOS NA ABORDAGEM TERAPÊUTICA	18
I. EFEITOS NEUROCOGNITIVOS, A TERAPÊUTICA HIPOLIPEMIANTE E OS INIBIDORES DA <i>PCSK9</i>	18
II. AFÉRESE DE LIPOPROTEÍNAS	20
TABELAS	32
FIGURAS	35

LISTA DE TABELAS

- Tabela I** Critérios de diagnóstico de hipercolesterolemia familiar da *Dutch Lipid Clinic Network*
- Tabela II** Perfil lipídico anterior e posterior aos vários tratamentos instituídos

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Genograma da doente
- Figura 2 Evolução do perfil lipídico da doente antes de iniciar a aférese de lipoproteínas
- Figura 3 Evolução do perfil lipídico da doente após iniciar a aférese de lipoproteínas
- Figura 4 O essencial sobre o diagnóstico e tratamento da hipercolesterolemia familiar heterozigótica

ENQUADRAMENTO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGIA

A hipercolesterolemia familiar (HF) é, possivelmente, a doença genética mais frequente no ser humano (1). A sua prevalência é difícil de estimar, pois o código específico para o seu diagnóstico apenas foi atribuído na 10.^a revisão da Classificação Internacional de Doenças pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (2).

A HF homozigótica é uma entidade rara, estimando-se uma prevalência entre 1/300000 e 1/400000 indivíduos (3). A HF heterozigótica tem uma prevalência estimada entre 1/200 e 1/250 indivíduos, traduzindo-se em 14 a 34 milhões de casos em todo o mundo (2, 4, 5). De acordo com a literatura, menos de 1% dos casos estão diagnosticados (2).

Assim, a HF heterozigótica é considerada uma doença comum, sendo responsável por 1 a 2 em cada 10 casos de síndromes coronárias agudas prematuras (6, 7).

FISIOPATOLOGIA

A HF é uma dislipidemia monogénica codominante (8). Através de testes genéticos foi possível identificar os três genes nos quais a maioria dos doentes com HF apresenta mutações funcionais: gene do recetor das lipoproteínas de baixa densidade (*LDLR*), gene da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (*PCSK9*) e gene da apolipoproteína B-100 (*APOB*) (3, 9).

Apenas em 80% dos indivíduos com fenótipo de HF são detetadas mutações. Destes, 85 a 90% apresentam mutação no *LDLR*, 2 a 4% no *PCSK9* e 1 a 12% no *APOB* (10-12). Raramente, outros genes como o gene da apolipoproteína E (*APOE*), da *signal-transducing adaptor protein 1* (*STAP1*), da lipase ácida lisossomal (*LIPA*) e da *ATP-binding cassette sub-family G* número 5 e 8 (*ABCG5* e *ABCG8*) podem causar o fenótipo de HF (13-16).

O facto de em 20% destes indivíduos não se detetar qualquer mutação sugere que uma proporção considerável de doentes apresenta HF poligénica ou que ainda não foram identificadas todas as mutações (8).

A exposição crónica a elevadas concentrações plasmáticas de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) é um importante fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose (17). Além de condicionar disfunção e lesão endoteliais, as partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são modificadas e internalizadas por

macrófagos da íntima arterial (18). A acumulação de LDL-C no interior dos macrófagos provoca disfunção mitocondrial, apoptose e necrose, com libertação de citocinas inflamatórias e moléculas pró-trombóticas (19). Quando repletos de LDL-C, evoluem para *foam cells*, contribuindo para a formação de placas ateromatosas (20).

I. MUTAÇÕES NO *LDLR*

O conhecimento da fisiologia do recetor das LDL (*LDLR*) e da endocitose do LDL-C deriva, em grande parte, do estudo de doentes com HF. Estão descritas mais de 2000 mutações no *LDLR* que causam HF (21). A mutação pode causar redução da atividade do *LDLR* (classificada como *receptor-defective*) ou perda completa da sua função (classificada como *receptor-negative*). Estas últimas associam-se a um pior prognóstico (8, 22).

Indivíduos com a mesma mutação apresentam concentrações plasmáticas de LDL-C similares e há uma relação inversa entre a concentração plasmática de LDL-C e a atividade do *LDLR* (8, 22).

II. MUTAÇÕES NO *PCSK9*

A pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (*PCSK9*) é uma protease da serina que se liga ao *LDLR* e promove o seu catabolismo lisossomal. Deste modo, diminui a concentração de *LDLR* na superfície do hepatócito e, conseqüentemente, a eliminação do LDL-C do plasma. As mutações no *PCSK9* que causam HF são mutações com ganho de função (23).

III. MUTAÇÕES NO *APOB*

A mutação no *APOB*, também conhecida como deficiência familiar em apolipoproteína B 100 (ApoB-100), é uma mutação com perda de função que leva a uma menor afinidade entre as partículas de LDL e o *LDLR*, impedindo ou diminuindo a ligação da ApoB-100 ao *LDLR* (24, 25).

Na HF verifica-se um efeito de dose genética, isto é, há uma correlação entre o número de mutações e a gravidade do fenótipo. Assim, a HF homozigótica é mais grave que a HF heterozigótica (3).

Muitos casos com características clínicas de HF homozigótica correspondem, na realidade, a dupla heterozigotia ou heterozigotia composta. Verdadeiros homozigóticos são extremamente raros e ocorrem praticamente apenas em casos de consanguinidade ou em populações com efeito de fundador (26).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Indivíduos com HF homozigótica sem terapêutica desenvolvem doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica prematura e grave, morrendo frequentemente antes dos 20 anos de idade (24, 26, 27).

Pelo contrário, a HF heterozigótica é geralmente uma doença silenciosa e muitos dos doentes são identificados em avaliações do perfil lipídico no âmbito do rastreio de fatores de risco cardiovascular. Os indivíduos com HF heterozigótica sem terapêutica apresentam-se com sintomas e sinais de DCV aterosclerótica ou eventos cardiovasculares ateroscleróticos prematuramente (entre os 45 e os 65 anos) (24, 27, 28).

Os achados ao exame físico característicos de HF são os xantomas cutâneos ou tendinosos (tipicamente na superfície extensora das mãos, cotovelos e joelhos e no tendão de Aquiles), os xantelasma e o arco corneano antes dos 45 anos de idade. Importa sublinhar que estes sinais passam muitas vezes despercebidos na observação inicial do doente e geralmente são apenas identificados retrospectivamente após ter sido documentada a elevação do LDL-C (27, 29, 30).

Perante xantomas cutâneos ou tendinosos, o diagnóstico de HF é muito provável, no entanto estes apenas estão presentes em 15% dos doentes com defeitos moleculares identificados. Os xantelasma e o arco corneano não são patognomónicos de HF e podem estar presentes em indivíduos com perfil lipídico normal. Porém, se presentes em indivíduos com menos de 45 anos de idade, são altamente sugestivos de HF (24, 27).

Um aspeto interessante relativo aos xantomas tendinosos é a correlação entre a sua dimensão e a extensão da DCV aterosclerótica. Pensa-se que constituem manifestações diferentes do mesmo processo fisiopatológico dado os xantomas apresentarem uma aparência histológica semelhante às *foam cells* e às placas ateromatosas (31).

DIAGNÓSTICO

A HF é significativamente subdiagnosticada, particularmente em crianças (24). Adicionalmente, o diagnóstico raramente é precoce: a idade média de diagnóstico é aos 50 anos e mais de um terço dos doentes já apresentou um evento cardiovascular aterosclerótico (32).

Dado o amplo leque de causas de hipercolesterolemia e DCV prematura, a HF nem sempre é contemplada nos diagnósticos diferenciais, o que poderá ser uma oportunidade perdida de rastreio em cascata e início precoce da terapêutica. Assim, importa sensibilizar os

médicos para a existência e elevada prevalência desta entidade nosológica, em particular os médicos especialistas em medicina geral e familiar e pediatria. Apesar de normas nacionais e internacionais recomendarem o rastreio populacional nas crianças, dados relativos aos Estados Unidos da América sugerem que menos de um terço dos clínicos cumprem estas recomendações (33, 34). Outro dos obstáculos frequentemente citados ao diagnóstico precoce da HF é o desconhecimento desta doença por parte da população geral (35).

Assim, é crucial considerar o diagnóstico de HF em crianças com concentrações plasmáticas de LDL-C persistentemente superiores a 160 mg/dl e em adultos com concentrações plasmáticas de LDL-C superiores a 190 mg/dl, particularmente na presença de história familiar de DCV prematura e em indivíduos com história pessoal de DCV (24, 26, 28).

Perante uma suspeita de HF, o primeiro passo deverá incluir a exclusão de causas secundárias de hipercolesterolemia, como o hipotireoidismo, a síndrome nefrótica, a doença hepática obstrutiva, alguns fármacos e a dieta com elevado teor de gorduras saturadas. Se, após a correção destas alterações, a hipercolesterolemia persistir, deverá prosseguir-se a abordagem diagnóstica. Importa ainda referir que, mesmo em doentes com diagnóstico já estabelecido de HF, estas alterações devem ser procuradas e corrigidas, uma vez que, por si só, podem contribuir para o agravamento da hipercolesterolemia (24, 26, 28).

O diagnóstico de HF é, habitualmente, clínico. Foram propostos vários critérios, com o objetivo de aumentar a especificidade do diagnóstico. Estes incorporam parâmetros clínicos, analíticos e genéticos (24, 26, 28). Não existe consenso internacional relativamente aos critérios a usar e, ainda que existam várias ferramentas diferentes entre si (quer em estrutura, quer em valores de corte para a concentração plasmática de LDL-C), os seus valores preditivos são comparáveis (36). Os critérios da *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) são os mais utilizados na prática clínica (ver **tabela I**) (8). Outros, como os critérios da OMS ou do *Simon Broome Register* são também frequentemente utilizados (37, 38).

O estudo genético pode ser útil para confirmar o diagnóstico, mas a não identificação de uma mutação causal não exclui o diagnóstico de HF: tal como já foi referido apenas 80% dos indivíduos com diagnóstico clínico de HF apresentam mutações detetáveis (8). Este estudo genético pode envolver a pesquisa de variantes patogénicas conhecidas ou a sequenciação completa dos genes (39). A sua importância prende-se essencialmente com o facto de permitir estabelecer um diagnóstico definitivo e, deste modo, desencadear o estudo em cascata. Este estudo envolve a determinação da concentração plasmática de LDL-C ou a pesquisa da mutação identificada no caso índice nos seus familiares de primeiro grau. Quando é diagnosticada HF em familiares de primeiro grau do caso índice prossegue-se o rastreio de familiares de segundo e terceiro grau. Esta estratégia em cascata permite estabelecer um diagnóstico e tratamento

mais precoces e, consequentemente, uma redução da doença aterosclerótica (30, 40, 41). Adicionalmente, a identificação da mutação permite uma terapêutica mais dirigida e promove o seu início e a sua intensificação, diminuindo a inércia terapêutica. Importa sublinhar que, além de subdiagnosticada, a HF é uma doença significativamente subtratada (24).

RISCO CARDIOVASCULAR

Tal como já mencionado, se não tratados, indivíduos com HF heterozigótica desenvolvem DCV prematura, sendo o risco de doença arterial coronária pelo menos dez vezes superior (8). A maioria dos doentes com HF homozigótica desenvolve doença arterial coronária e estenose aórtica antes dos 20 anos de idade (8).

Ferramentas frequentemente utilizadas no cálculo do risco cardiovascular, como o *European Systematic COronary Risk Evaluation* (SCORE) ou *United States Framingham Risk Score*, não são adequadas em indivíduos com HF. Estes doentes, tendo em consideração a exposição permanente a concentrações plasmáticas elevadas de LDL-C, apresentam um risco cardiovascular superior (2). Para qualquer valor de LDL-C, o risco cardiovascular e o prognóstico de indivíduos com HF é pior: o risco de doença arterial coronária em doentes com HF é três vezes superior quando comparado com indivíduos sem HF e com o mesmo valor de LDL-C. Isto reflete a maior aterogenicidade da exposição vitalícia a elevadas concentrações plasmáticas de LDL-C na HF, ou seja, a maior carga cumulativa, quando comparada com a elevação do LDL-C adquirida ao longo da vida (9, 42).

O conceito de carga cumulativa de LDL-C ilustra a importância do diagnóstico e tratamento precoces. A carga cumulativa habitual de LDL-C de um indivíduo de 55 anos sem HF é de aproximadamente 6190 mg/dl, sendo esta suficiente para desenvolver doença arterial coronária. Na ausência de tratamento, esta mesma carga é atingida aos 35 anos por um indivíduo com HF heterozigótica e aos 12 anos por um indivíduo com HF homozigótica. Se tratado desde os 18 anos, um indivíduo com HF heterozigótica atinge este valor aos 48 anos e, se tratado desde os 10, aos 53 anos, aproximando-se da população geral (2, 43, 44).

Importa ainda destacar que a evolução da aterosclerose e da DCV varia significativamente entre doentes, sugerindo um papel importante de fatores de risco adicionais (2). No ensaio clínico *Cascade Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia* (CASCADE FH), verificou-se que o sexo masculino, baixas concentrações plasmáticas de colesterol das lipoproteínas de elevada densidade (HDL-C), hipertensão e diabetes mellitus se associam a um aumento significativo da incidência de DCV aterosclerótica

em doentes com HF heterozigótica. O tabagismo, elevadas concentrações plasmáticas de triglicerídeos (TG) e o aumento do índice de massa corporal associaram-se a uma tendência para o aumento da incidência de DCV aterosclerótica, ainda que não estatisticamente significativa (45). Assim, um passo importante na avaliação do risco cardiovascular de um doente com HF inclui a identificação de fatores de risco adicionais.

TRATAMENTO

Para definir qual a melhor estratégia terapêutica num doente com HF, deverá, em primeiro lugar, determinar-se o seu risco cardiovascular de modo definir qual o alvo de LDL-C a atingir (36).

Indivíduos com HF heterozigótica e DCV aterosclerótica ou outro fator de risco major devem ser tratados como doentes com risco cardiovascular muito alto, sendo os objetivos terapêuticos, segundo as recomendações europeias mais recentes, uma redução do LDL-C igual ou superior a 50% e um LDL-C inferior a 55 mg/dL (36).

Os restantes indivíduos com HF heterozigótica devem ser considerados doentes com risco cardiovascular alto, sendo os objetivos terapêuticos, segundo as mesmas recomendações, uma redução do LDL-C igual ou superior a 50% e um LDL-C inferior a 70 mg/dL (36).

A primeira linha da abordagem terapêutica da HF inclui as medidas não farmacológicas e uma estatina de elevada intensidade. Como segunda linha, caso não tenha sido atingido o alvo de LDL-C com a estatina na dose máxima tolerada pelo doente, deverá associar-se ezetimiba. Como terceira linha, deverá associar-se um inibidor da PCSK9. Em último lugar, poderá ponderar-se a associação da aférese de lipoproteínas. Salienta-se que, no caso particular da HF homozigótica, poderemos ainda recorrer a fármacos como a lomitapida e, em última instância, ao transplante hepático (36).

I. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

As modificações do estilo de vida constituem um elemento fundamental da abordagem terapêutica da HF (36).

1. DIETA

Relativamente à dieta, pretende-se uma intervenção simultaneamente quantitativa e qualitativa. O consumo de gorduras saturadas é o fator mais importante na determinação da concentração plasmática de LDL-C. Em média, cada 1% de aporte calórico da dieta composto

por gordura saturada contribui para um aumento da concentração plasmática de LDL-C de cerca de 0,8 a 1,6 mg/dL. Assim, nestes indivíduos, está recomendado um consumo de ácidos gordos saturados inferior a 7% da ingestão calórica total. O consumo de ácidos gordos *trans* também aumenta o LDL-C plasmático e diminui o tamanho das partículas de LDL (o que as torna mais aterogénicas), pelo que a sua ingestão deverá ser evitada. O consumo de colesterol tem um baixo impacto na sua concentração plasmática, provavelmente por se verificar uma absorção intestinal incompleta. Nestes doentes, está recomendada uma ingestão diária de colesterol inferior a 300 mg/dL. Importa ainda salientar que a dieta não deverá ser demasiado restritiva no que concerne ao consumo total de lípidos, já que a baixa ingestão de gorduras pode condicionar uma diminuição do aporte de vitamina E e de ácidos gordos essenciais, podendo contribuir para uma redução da concentração plasmática de HDL-C. Em suma, deve ser privilegiada a ingestão de ácidos gordos monoinsaturados e polinsaturados, nomeadamente os ácidos gordos ómega 3 e 6 (36, 46).

Os hidratos de carbono têm um efeito neutro na concentração plasmática de LDL-C. No entanto, o seu consumo excessivo promove um aumento da concentração plasmática de triglicéridos (TG) e uma redução da concentração plasmática de HDL-C. A ingestão de hidratos de carbono deve ser 45-55% da energia total, sabendo-se que dietas com concentrações altas ou baixas de hidratos de carbono se associam a um aumento da mortalidade. Pelo contrário, o aumento do aporte de fibras na dieta (particularmente fibras solúveis) está associado a uma diminuição da concentração plasmática de LDL-C (36, 46-50).

2. ATIVIDADE FÍSICA

A atividade física, para além de promover a perda de peso, permite uma otimização do perfil lipídico pelo aumento da concentração plasmática de HDL-C e pela redução da concentração plasmática de TG. Estão recomendados pelo menos 30 minutos por dia de atividade física de intensidade moderada (36, 51, 52).

3. CESSAÇÃO TABÁGICA

Em doentes com HF, a cessação tabágica tem benefícios no risco cardiovascular global e, especificamente, na concentração plasmática de HDL-C (36, 53).

4. ÁLCOOL

O consumo excessivo de álcool pode aumentar a concentração plasmática de TG, no entanto, o seu consumo moderado (menos de 10 g por dia) é aceitável se o valor dos TG estiver no intervalo de referência (36, 54, 55).

II. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

1. ESTATINAS

As estatinas representam a primeira linha farmacológica no tratamento da HF, em grande parte pela evidência de diminuição do risco cardiovascular. Na maioria dos casos de HF, a monoterapia não é suficiente para atingir os objetivos terapêuticos (2, 36).

O mecanismo de ação das estatinas consiste na redução da síntese hepática de colesterol pela inibição competitiva da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase. A redução intracelular de colesterol promove a expressão de LDLR na superfície do hepatócito, aumentando a captação de LDL-C circulante (e de outras partículas com ApoB-100). Adicionalmente, as estatinas apresentam efeitos benéficos noutros parâmetros lipídicos, nomeadamente o aumento da concentração plasmática de HDL-C e a diminuição da concentração plasmática de TG (8, 36, 56, 57).

Além dos efeitos no perfil lipídico, estão descritos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (designados efeitos pleiotrópicos), que poderão ser relevantes na prevenção cardiovascular (36, 58, 59).

Existem múltiplas estatinas disponíveis no mercado que diferem na sua absorção, biodisponibilidade, ligação às proteínas plasmáticas, excreção e carácter lipofílico. Estas características permitem que a escolha da estatina seja ajustada a cada doente. As estatinas diferem também na intensidade teórica de redução do LDL-C, sendo classificadas em: elevada intensidade, se forem expectáveis reduções do LDL-C iguais ou superiores a 50%; moderada intensidade, se reduções entre 30 a 50%; e baixa intensidade se reduções inferiores a 30%. Importa ainda referir que algumas estatinas apresentam interações medicamentosas relevantes com fármacos que utilizam a via de metabolização do citocromo P450 3A4 (36).

Todas as estatinas reduzem a concentração plasmática de LDL-C, ainda que na HF esta redução seja inferior à da população geral. Aliás, uma das situações em que deverá ser equacionada a possibilidade de HF é a ausência de resposta à terapêutica com estatina ou uma resposta inferior à esperada (36).

Apesar da sua elevada segurança, tratamentos prolongados e com doses altas de estatinas podem associar-se a efeitos adversos. Os efeitos mais comuns são os sintomas musculares, as alterações da função hepática e as alterações da homeostasia da glicose (36, 60, 61).

As estatinas são habitualmente bem toleradas em doentes com HF, apesar de serem prescritas doses superiores (62). A intolerância às estatinas, nomeadamente mialgias com impacto na qualidade de vida, ocorre em 10 a 15% dos doentes com HF (63).

2. INIBIDORES DA ABSORÇÃO DE COLESTEROL

A ezetimiba inibe a absorção de colesterol ao nível da bordadura em escova do epitélio intestinal. O seu mecanismo de ação consiste na inibição da proteína *Niemann-Pick C1 like 1*, expressa no hepatócito e no enterócito. Assim, impede a absorção do colesterol biliar e dietético, mas não tem efeito na absorção de outros nutrientes lipossolúveis. Consequentemente, há uma menor entrega de colesterol aos hepatócitos, o que promove o aumento da expressão de LDLR na sua superfície, aumentando a internalização de LDL (36, 64).

O ensaio clínico *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes* (IMPROVE-IT) comparou a monoterapia com sinvastatina à sua associação com ezetimiba em doentes com síndrome coronária aguda recente. Verificou-se uma maior diminuição da concentração plasmática de LDL-C e dos eventos cardiovasculares no grupo de doentes sob associação de sinvastatina e ezetimiba, sem aumento dos efeitos adversos (65). Assim, a ezetimiba é útil em doentes intolerantes às estatinas, em doentes que não toleram altas doses de estatinas e como terapêutica coadjuvante quando não é atingido o alvo terapêutico com estatinas em monoterapia (36).

Ao contrário das estatinas, a ezetimiba é um fármaco bem tolerado e sem interações medicamentosas (36).

3. RESINAS SEQUESTRADORAS DE ÁCIDOS BILIARES

A colestiramina e o colestipol são as duas resinas sequestradoras de ácidos biliares disponíveis em Portugal. Estes fármacos não são absorvidos e ligam-se aos ácidos biliares sintetizados no fígado e libertados no lúmen intestinal. Deste modo, impedem a sua reabsorção ao nível do íleo terminal (fisiologicamente, 90% são reabsorvidos), interrompendo o circuito enterohepático do colesterol. O restante mecanismo de ação é semelhante ao dos fármacos já descritos (36).

Tal como a ezetimiba, as resinas sequestradoras de ácidos biliares têm uma ação sinérgica quando utilizadas em combinação com estatinas. No entanto, o seu uso é francamente limitado pelos efeitos laterais gastrointestinais (flatulência, obstipação, dispepsia e náuseas), que são frequentes mesmo em doses baixas (36).

Importa destacar que, de todos os fármacos utilizados na HF, apenas as resinas sequestradoras de ácidos biliares são consideradas seguras durante a gravidez. Outro aspeto relevante destas resinas prende-se com o facto de interferirem com a absorção de muitos fármacos, motivo pelo qual devem ser administradas 4 horas antes ou 1 hora após a toma de outros fármacos (36).

4. INIBIDORES DA PCSK9

Esta classe farmacológica é relativamente recente e integra anticorpos monoclonais que se ligam à PCSK9. Em Portugal, o único inibidor da PCSK9 disponível é o evolocumab, que é um anticorpo humano do tipo imunoglobulina G2. A PCSK9, tal como previamente exposto, liga-se ao LDLR e promove o seu catabolismo lisossomal (23). Estes anticorpos ligam-se à PCSK9, impedindo a sua interação com o LDLR. Deste modo, impedem o catabolismo do LDLR, aumentando o seu número à superfície do hepatócito, o que reduz a concentração plasmática de LDL-C em cerca de 60% (36, 66).

Contrariamente aos fármacos discutidos até ao momento, é administrado por via subcutânea, quinzenal ou mensalmente. Entre os efeitos laterais mais frequentes estão os sintomas locais, nomeadamente o prurido, e sintomas das vias aéreas superiores, como a coriza (36, 67).

5. LOMITAPIDA

A lomitapida é também uma opção terapêutica recente e está apenas aprovada para o tratamento de doentes com HF homozigótica. É um inibidor da proteína microsomal de transferência de triglicerídeos (MTP). A MTP é uma proteína do retículo endoplasmático fundamental na síntese e secreção de lipoproteínas que contêm ApoB-100. A sua inibição no enterócito e no hepatócito resulta na redução da síntese de quilomicra e de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), diminuindo subsequentemente a concentração plasmática de LDL-C (36, 68, 69).

Este fármaco está reservado para casos refratários à terapêutica convencional, devido ao seu elevado custo e aos efeitos adversos marcados (acumulação de lípidos a nível hepático com aumento das transaminases) (36, 68, 69).

III. AFÉRESE DE LIPOPROTEÍNAS

A aférese de lipoproteínas consiste na remoção extracorporal das lipoproteínas circulantes que contêm apoB-100, incluindo as VLDL, as lipoproteínas de densidade intermédia e as LDL (36).

Apesar de geralmente se considerar que a aférese de lipoproteínas proporciona uma qualidade de vida razoável, alguns estudos sugerem que o seu impacto na qualidade de vida é semelhante ao da hemodiálise (70, 71).

Por ser um procedimento invasivo e pelas questões éticas, não existem ensaios clínicos que avaliem a sua eficácia. Ainda assim, os vários estudos publicados até ao momento sugerem

que a aférese de lipoproteínas permite a redução da concentração plasmática de LDL-C e, a longo prazo, a mobilização de uma quantidade significativa do colesterol armazenado no interior das células, condicionando a regressão de xantomas e xantelasmas e a regressão ou estabilização da placa ateromatosa (72-74).

Além dos efeitos na redução da concentração plasmática de lípidos, a aférese de lipoproteínas é responsável por outros efeitos, designados pleiotrópicos, que incluem a redução da inflamação arterial, indução de vasodilatação, melhoria do fluxo sanguíneo e diminuição dos níveis de PCSK9. Ainda não é claro se estes efeitos se devem diretamente à remoção de moléculas do plasma ou indiretamente à alteração da sua expressão (75-80).

Atualmente, existem várias técnicas de aférese de lipoproteínas em uso que demonstraram eficácias semelhantes, reduzindo de modo agudo a concentração plasmática de LDL-C em 50 a 70%. É necessário um acesso venoso e muitos doentes requerem a construção de fístula arteriovenosa ou colocação de cateter venoso central (81-85).

Nos métodos de filtração, há uma primeira etapa em que o plasma é separado dos elementos figurados por um filtro e uma segunda etapa em que o plasma atravessa um filtro com elevada permeabilidade (90%) para moléculas inferiores a 100 kD e baixa permeabilidade (10%) para moléculas superiores a 1000 kD. Este último filtro permite a remoção de proteínas com elevado peso molecular (incluindo as lipoproteínas, o fibrinogénio e as imunoglobulinas M e A) e, simultaneamente, a manutenção de proteínas mais pequenas como a albumina. Por fim, o plasma purificado é combinado novamente com os elementos figurados e regressa ao doente (86, 87).

Nos métodos de adsorção, o sangue total (sem separação do plasma) passa através de uma coluna adsorvente contendo gel de poliacrilamida que é constituído por polianiónes. Estes polianiónes interatuam seletivamente com os grupos catiónicos da ApoB-100 e as lipoproteínas ficam imobilizadas na coluna adsorvente por interações eletroquímicas. As lipoproteínas de elevada densidade (HDL), devido ao seu revestimento em ApoA1, não interatuam com os polianiónes da coluna adsorvente e, portanto, não são eliminadas pela técnica. Após passar pela coluna adsorvente, o sangue depletado de ApoB-100 retorna ao doente (86, 87).

Uma das desvantagens inerentes à aférese de lipoproteínas reside no facto de a concentração plasmática de LDL-C sofrer um efeito cíclico de *rebound* (num período de 1 a 2 semanas após a sessão). Intervalos superiores entre procedimentos, associaram-se a um aumento do risco de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. Assim, o procedimento é realizado em intervalos de 1 a 2 semanas, consoante a velocidade de retorno da concentração plasmática de LDL-C ao valor basal após cada sessão (88, 89).

De modo a atenuar o efeito de *rebound* entre sessões e obter uma supressão da concentração plasmática de LDL-C mais fisiológica, foi sugerida a aférese de lipoproteínas modificada. Esta modificação envolve a associação de agentes farmacológicos hipolipemiantes (em particular, estatinas, ezetimiba e/ou inibidores da PCSK9) à aférese de lipoproteínas com o propósito de atenuar o aumento das lipoproteínas aterogénicas entre sessões e aumentar o intervalo temporal entre os tratamentos, melhorando a qualidade de vida dos doentes (90, 91).

A aférese de lipoproteínas é uma técnica segura e geralmente bem tolerada. Os efeitos laterais mais frequentes incluem hipotensão, anemia, náuseas, *flushing* e cefaleias (92-94).

IV. OUTROS

O transplante hepático é a única terapêutica curativa na HF. Os hepatócitos detêm mais de 90% das moléculas de LDLR, pelo que o transplante corrige o defeito molecular no órgão mais importante no catabolismo do LDL-C (95). Apesar da redução rápida e permanente da concentração plasmática de LDL-C, pode haver progressão da DCV se a aterosclerose já estiver estabelecida previamente ao transplante (96).

Apesar de constituir uma estratégia terapêutica com elevado sucesso, quer o transplante hepático isolado, quer em combinação com o transplante cardíaco, há múltiplas complicações associadas a estes procedimentos, pelo que permanecem uma opção apenas aceitável no tratamento da HF homozigótica quando não há resposta à terapêutica convencional e não há acesso regular a aférese de lipoproteínas (26).

V. TERAPÊUTICAS EM FASE EXPERIMENTAL

1. ÁCIDO BEMPEDÓICO

O ácido bempedóico é um inibidor da adenosina trifosfato citrato liase. Reduz a produção de acetilcoenzima A, substrato comum na biossíntese de ácidos gordos e esteroides. Tal como na terapêutica com estatinas, há uma redução da concentração plasmática de LDL-C pela diminuição da síntese hepática de colesterol (97-99).

O ácido bempedóico e o seu metabolito ativo requerem metabolização pela acil-coenzima A sintetase-1 de cadeia muito longa, expressa principalmente no fígado. Teoricamente, a ausência desta enzima no músculo esquelético permitirá contornar os efeitos miotóxicos associados às estatinas (97-99).

O ácido bempedóico em monoterapia permite uma redução de 30% na concentração plasmática de LDL-C e em combinação com ezetimiba uma redução de 48%. Em doentes com estatina na dose máxima tolerada, é conseguida uma redução adicional da concentração

plasmática do LDL-C de 20%, se associado ácido bempedóico em monoterapia, e de 35%, se associada a combinação ácido bempedóico com ezetimiba (97-99).

Em 2019, foram publicados os resultados de dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram a segurança e a eficácia da redução da concentração plasmática de LDL-C com este fármaco – o *Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk* (CLEAR Harmony) e o *Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk* (CLEAR Wisdom). Os efeitos adversos mais frequentes foram nasofaringite, mialgias, hiperuricemia e infeção respiratória superior (97, 100). O seu efeito na mortalidade e morbilidade cardiovascular ainda está em estudo – o ensaio *Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo* (CLEAR Outcomes) está a decorrer neste momento.

Em 2020, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos da América para o tratamento de adultos com HF heterozigótica ou DCV aterosclerótica estabelecida que não atingiram os objetivos de LDL-C. Também foi aprovada a associação de ácido bempedóico com ezetimiba. A Agência Europeia do Medicamento emitiu igualmente um parecer positivo relativamente à utilização desta associação nestas situações.

2. INCLISIRAN

O **inclisiran** é um ácido ribonucleico silenciador que inibe a síntese da PCSK9. Recentemente, foram publicados os resultados de um ensaio clínico de fase III que incluiu indivíduos com HF heterozigótica sob estatina na dose máxima tolerada – o *Trial to Evaluate the Effect of Inclisiran Treatment on Low Density Lipoprotein Cholesterol in Subjects With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia* (ORION-9). Verificou-se uma redução significativa da concentração plasmática de LDL-C (de cerca de 40%) e um perfil de segurança aceitável. Uma das grandes vantagens deste fármaco é a sua administração semestral (101, 102).

3. MGL-3196

O **MGL-3196** (NCT03038022) é um agonista seletivo do receptor da hormona tiroideia. Os resultados de um ensaio clínico de fase II que integrou doentes com HF heterozigótica sob estatina na dose máxima tolerada demonstraram uma redução da concentração plasmática de LDL-C (de cerca de 20%), TG e ApoB-100 e uma boa tolerância. Estes resultados foram apresentados como poster num congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia e ainda não

foram publicados. No entanto, o MGL-3196 demonstrou efeitos hipolipemiantes encorajadores em roedores (103, 104).

Por fim, ainda que menos relevantes, fármacos como o **gemcabene** (105), **LIBoo3** (106) e **evinacumab** (107, 108) estão a ser desenvolvidos.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma mulher com 42 anos de idade, caucasiana, cognitivamente íntegra e autônoma nas atividades de vida diária. Foi referenciada pelos cuidados de saúde primários ao Centro Hospitalar Universitário do Porto por hipercolesterolemia, diagnosticada em estudo analítico de rotina aos 32 anos, resistente ao tratamento instituído.

Além da hipercolesterolemia, apresentava obesidade e sedentarismo como fatores de risco cardiovascular (sem hipertensão arterial, diabetes mellitus, hábitos tabágicos ou hiperuricemia e hábitos alimentares diversificados, com restrição de gorduras saturadas e hidratos de carbono de absorção rápida). Negava clínica sugestiva de DCV aterosclerótica.

Tinha tido três gestações e três partos eutócicos sem intercorrências.

A sua medicação habitual incluía atorvastatina 80 mg e ezetimiba 10mg *q.d.*. Reportava alergia à penicilina, mas negava alergias a outros fármacos ou a alimentos.

Relativamente aos antecedentes familiares, de destacar: dois filhos (com 24 e 19 anos) com hipercolesterolemia; pai com enfarte agudo do miocárdio aos 60 anos e que faleceu aos 62 anos no contexto de novo enfarte; mãe com 77 anos de idade com hipercolesterolemia e história de acidente vascular cerebral e enfarte agudo do miocárdio aos 34 anos (ver **figura 1**).

Revisão por aparelhos e sistemas sem nada de relevante a acrescentar.

Ao exame objetivo, apresentava frequência cardíaca 61 bpm e pressão arterial 124/60 mmHg. Com obesidade classe 2 (peso 80 kg, altura 150 cm, índice de massa corporal 35,5 kg/m²) de distribuição visceral (perímetro abdominal 101 cm). Sem xantelasmas ou xantomias.

Auscultação cardíaca e pulmonar com S1 e S2 rítmicos, sem sopros audíveis, murmúrio vesicular mantido e simétrico, sem ruídos adventícios. Auscultação carotídea sem sopros. Pulsos palpáveis e simétricos (radial, poplíteo e pedioso). Sem organomegalias palpáveis, nomeadamente hepatoesplenomegalia.

Apresentava o seguinte estudo analítico: colesterol total (CT) 415 mg/dl, TG 204 mg/dl, HDL-C 47 mg/dl, LDL-C 327 mg/dl e hormona tireoestimulante 2,43 uU/ml.

O cálculo do DLCN foi superior a 8 pontos. Assim, realizou o estudo genético que documentou HF com mutação no *LDLR* em heterozigotia, identificando-se a variante patogénica c.1374_1375del,p.(Arg458Serfs*8). Foi iniciado o rastreio em cascata, tendo sido realizado o teste genético aos três filhos: dois foram diagnosticados com HF heterozigótica e o terceiro aguarda o resultado (ver **figura 1**).

Trata-se portanto de uma doente com risco cardiovascular muito alto (HF em associação com outros fatores de risco cardiovascular), que não atingia o alvo de LDL-C sob

terapêutica farmacológica na dose máxima tolerada, pelo que iniciou a 05/01/2018 terapêutica com um inibidor da PCSK9, evolocumab 140 mg por via subcutânea com frequência quinzenal.

Após a primeira toma, verificou-se uma redução de cerca de 53% da concentração plasmática de LDL-C (ver **tabela II** e **figura 2**). Na primeira semana após a toma de evolocumab, a doente refere clínica de cefaleias, náuseas e mialgias que resolveu uma semana depois.

Realizou a segunda toma a 19/01/2018, após a qual refere quadro de cefaleias, tonturas e confusão. Cinco dias depois (a 24/01), por agravamento da situação clínica, recorreu ao serviço de urgência apresentando desorientação espacial e diplopia horizontal nos olhares laterais. Foi avaliada por Neurologia e realizou tomografia computadorizada e ressonância magnética cerebrais que eram normais. Verificou-se recuperação do quadro clínico ao fim de uma semana. Perante o descrito, foi suspensa a terapêutica com evolocumab. Para exclusão de outras causas que pudessem explicar o quadro, foi posteriormente avaliada por Psiquiatria e Otorrinolaringologia que não identificaram alterações de relevo.

Em 06/2018, mantendo a terapêutica farmacológica na dose máxima tolerada apresentava o seguinte estudo analítico: CT 347 mg/dl, TG 291 mg/dl, HDL-C 42 mg/dl, LDL-C 249 mg/dl e ApoB-100 213 mg/dl. Após discussão do caso clínico com o médico assistente de Neurologia, foi decidido reiniciar terapêutica com inibidor da PCSK9. Alguns dias após a toma verifica-se reaparecimento da síndrome confusional, pelo que se suspendeu definitivamente o evolocumab.

Por ser uma doente com risco cardiovascular muito alto, que não atingia o alvo de LDL-C sob terapêutica farmacológica na dose máxima tolerada e que não tolerou o inibidor da PCSK9, decidiu-se iniciar aférese de lipoproteínas. Em 01/2019, iniciou o processo de construção do acesso vascular e em 05/2019 realizou a primeira sessão pela técnica de adsorção direta de lipoproteínas (DALI). Durante a sessão apresentou um quadro de desconforto abdominal, sensação de obstrução da via aérea e dor torácica que reverteu com a administração de corticosteroide endovenoso e com a diminuição da velocidade de perfusão. Verificou-se uma boa resposta ao tratamento com redução da concentração plasmática de LDL-C de cerca de 57% (ver **tabela II** e **figura 3**).

Durante as sessões subsequentes, manteve esta clínica, não obstante tratamento prévio com anti-histamínico e corticosteroide. Por este motivo, a 16/09/2019 foi mudada a técnica de aférese de lipoproteínas para o novo tratamento extracorporeal de filtração por membrana otimizado (MONET). Esta sessão decorreu sem intercorrências e com boa resposta, verificando-se uma redução da concentração plasmática de LDL-C de cerca de 51% (ver **figura 3**). Desde então, realiza esta técnica com periodicidade quinzenal, mantendo-se sem intercorrências e com boa resposta.

DISCUSSÃO

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO

O caso apresentado ilustra o facto de a HF heterozigótica ser uma doença habitualmente silenciosa: os sinais característicos são raros e a sintomatologia surge apenas aquando da presença de DCV aterosclerótica estabelecida, geralmente por volta dos 45-65 anos. Por este mesmo motivo, importa que os clínicos estejam sensibilizados para a necessidade de equacionar este diagnóstico em todas as crianças com concentrações plasmáticas de LDL-C superiores a 160 mg/dl e em todos os adultos com concentrações plasmáticas de LDL-C superiores a 190 mg/dl. É precisamente neste contexto que ferramentas como o DLCN assumem particular importância ao permitirem uma avaliação objetiva do risco de HF perante a sua suspeição.

No caso clínico apresentado, não foi possível estabelecer precocemente o diagnóstico. Ainda assim, o diagnóstico definitivo feito através do teste genético teve duas consequências importantes. Por um lado, desencadeou o rastreio em cascata: um teste genético positivo deve desencadear o diagnóstico dos familiares de primeiro grau do doente, já que a HF é uma doença autossómica dominante. No caso apresentado, dos três familiares estudados, foram identificados dois indivíduos com HF heterozigótica até ao momento. Isto irá certamente permitir uma terapêutica mais precoce nestes doentes e, desde modo, minimizar o risco de DCV aterosclerótica. De facto, um estudo publicado em 2019 no *New England Journal of Medicine* em que foi feito um seguimento durante 20 anos de crianças com diagnóstico definitivo de HF demonstrou que o tratamento iniciado durante a infância atrasa a progressão da espessura da íntima média carotídea e reduz o risco de DCV na idade adulta (109).

Por outro lado, este diagnóstico definitivo permitiu ao médico que orienta esta doente ter confiança na intensificação do tratamento, usando terapêuticas de terceira e até quarta linha com o objetivo de atingir os alvos terapêuticos. Neste ponto, importa acrescentar que, ainda que neste caso não tenha sido aplicável, o teste genético pode ser importante para dirigir a escolha da terapêutica. Por exemplo, num doente com uma mutação com ganho de função no *PCSK9* os inibidores da *PCSK9* serão uma terapêutica particularmente eficaz. Outro exemplo seria um doente com uma mutação no *LDLR* que condicione uma diminuição significativa da quantidade de recetores e, deste modo, aproxime o seu fenótipo ao de um homozigótico. Assim, este doente terá poucos ganhos com a terapêutica com inibidores da *PCSK9*, beneficiando de fármacos como a lomitapida e da aférese de lipoproteínas.

DESAFIOS NA ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Este é um exemplo claro de como a abordagem dos doentes com HF pode ser complexa. Por um lado, estes doentes necessitam muitas das vezes de fármacos em doses elevadas, o que poderá potenciar os seus efeitos adversos, sendo particularmente relevante no caso das estatinas. Por outro lado, precisam frequentemente de recorrer a terapêuticas de terceira ou quarta linha. Este caso em particular revelou uma dificuldade adicional, já que a doente apresentou dois efeitos adversos relativamente raros e que condicionaram a suspensão de terapêuticas adjuvantes.

Outro dos aspetos desafiantes da terapêutica da HF heterozigótica prende-se precisamente com o facto de os doentes serem na sua maioria assintomáticos. É necessário um investimento adicional do médico na educação do doente de modo a que este seja capaz de compreender os benefícios do tratamento, já que, estando assintomático, o doente não será capaz de objetivar estes benefícios. Adicionalmente, os efeitos laterais destes fármacos não são infrequentes.

EFEITOS NEUROCOGNITIVOS, A TERAPÊUTICA HIPOLIPEMIANTE E OS INIBIDORES DA PCSK9

No caso apresentado verificou-se o aparecimento de sintomas neurocognitivos na semana seguinte à administração do evolocumab. A relação temporal consistente, a reversibilidade do quadro clínico com a suspensão do fármaco e a exclusão de outras causas (estudo imagiológico, avaliação psiquiátrica e otorrinolaringológica) apoiam a relação de causalidade entre a toma do fármaco e o quadro descrito. Neste contexto, a questão que se impõe é se os efeitos neurocognitivos apresentados se devem [1] à hipocolesterolemia, [2] à redução abrupta do colesterol ou [3] ao fármaco ou à classe de fármacos, portanto, aos inibidores da PCSK9.

Relativamente à primeira hipótese, no presente caso clínico, verificou-se uma redução significativa da concentração plasmática de LDL-C (53%) não sendo, contudo, atingido o alvo terapêutico preconizado para a doente. Historicamente, já foi colocada várias vezes a possibilidade de existir uma relação entre a terapêutica hipolipemiante e os efeitos neurocognitivos. O colesterol é um componente fundamental do sistema nervoso: o cérebro contém cerca de 20% do colesterol do organismo (110) e este é importante na regulação da permeabilidade de canais e na transdução de sinais, entre outras funções celulares (111). Por outro lado, a barreira hematoencefálica apresenta baixa permeabilidade às lipoproteínas, pelo

que o colesterol cerebral é maioritariamente sintetizado *de novo* (112). Assim, teoricamente, faria sentido que a terapêutica hipolipemiante intensiva pudesse conduzir a efeitos adversos neurocognitivos.

Por outro lado, verificou-se que, em adultos saudáveis, as lipoproteínas plasmáticas são preditoras da função neurocognitiva: a hipertrigliceridemia associa-se a piores resultados em testes neuropsicológicos, enquanto concentrações plasmáticas de LDL-C elevadas se associam a um melhor desempenho (113). Ainda assim, estudos genéticos e ensaios clínicos apoiam a segurança de concentrações plasmáticas muito baixas de LDL-C, sugerindo ainda vantagens cardioprotetoras.

Entre os ensaios clínicos realizados até ao momento, destacam-se pela sua relevância [1] o *Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) que avaliou doentes com reduções da concentração plasmática de LDL-C para valores inferiores a 50 mg/dl pela ação da rosuvastatina, não tendo encontrado um aumento dos efeitos adversos (114); [2] o *Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial* (OSLER) que avaliou doentes com reduções da concentração plasmática de LDL-C para valores inferiores a 25 mg/dl pela ação do evolocumab, não tendo encontrado um aumento dos efeitos adversos (115); e [3] o *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab* (ODYSSEY) que também avaliou doentes com reduções da concentração plasmática de LDL-C para valores inferiores a 25 mg/dl, mas pela ação do alirocumab, não tendo também encontrado um aumento dos efeitos adversos (116).

Em suma, os dados disponíveis na literatura sugerem que baixar a concentração plasmática de colesterol para valores inferiores a 25 mg/dl é seguro, não havendo um limite a partir do qual a descida deixe de ser benéfica.

A segunda hipótese colocada foi a de os efeitos neurocognitivos se deverem à redução abrupta do colesterol. Efetivamente, neste caso, verificou-se uma redução aguda da concentração plasmática de LDL-C (53%) que poderia ser interpretada como a causa das alterações cognitivas. Contudo, perante uma redução idêntica (57 a 66%) aquando do tratamento com aférese de lipoproteínas, não foi despoletada qualquer sintomatologia neurocognitiva, o que diminui a probabilidade desta hipótese.

Assim, resta-nos a terceira hipótese, isto é, que os efeitos neurocognitivos apresentados pela doente estejam relacionados com o fármaco em si, o evolocumab, ou com a classe de fármacos, os inibidores da PCSK9.

Na última década, extensa investigação sobre a função da PCSK9 revelou que esta apresenta funções na regulação da apoptose, estando envolvida na imunidade e no

DISCUSSÃO

desenvolvimento neuronal (117-120). Esta associação não é surpreendente, visto que, quando descoberta em 2003, foi-lhe atribuído o nome de convertase reguladora da apoptose cerebral 1, mostrando que era expressa no cérebro e que era capaz de modular a apoptose e diferenciação de neurónios corticais. Importa referir que, segundo a literatura, os inibidores da PCSK-9 não atravessam a barreira hematoencefálica (121).

De acordo com a literatura disponível até ao momento, parece haver uma associação entre o uso de inibidores da PCSK9 e os efeitos neurocognitivos, ainda que a incidência aparente ser muito baixa.

No caso do evolocumab, os ensaios clínicos OSLER 1 e 2 verificaram um aumento da frequência de efeitos neurocognitivos no braço tratado com evolocumab quando comparado com placebo (0,9% vs. 0,3%), embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. De salientar que estes efeitos não tinham qualquer relação com a concentração plasmática de LDL-C (115).

No caso do alirocumab, o ensaio clínico ODYSSEY reportou um aumento da frequência de efeitos neurocognitivos no braço tratado com alirocumab quando comparado com placebo (1,2% vs. 0,5%). Os efeitos descritos foram alteração da memória e estado confusional agudo, como no caso descrito (116).

Portanto, as alterações cognitivas que a doente apresenta parecem ser filiadas nos efeitos laterais dos inibidores da PCSK9, uma vez que são independentes do valor do LDL-C e estão descritas tanto em ensaios clínicos com evolocumab como com alirocumab.

AFÉRESE DE LIPOPROTEÍNAS

O quadro descrito aquando da realização da primeira sessão de aférese de lipoproteínas pela técnica de DALI poderá ser interpretado como uma *first use reaction*, ou seja, um quadro que resulta da interação entre os componentes sanguíneos e a membrana de aférese de lipoproteínas. Provavelmente, trata-se de uma reação do tipo A, já que surgiu nos primeiros minutos da sessão (após o regresso do sangue do circuito dialítico para a doente) e não melhorou com a continuação do tratamento (durante as sessões subsequentes a clínica manteve-se). Estas reações tipo A resultam da libertação de substâncias pelo filtro adsorvente e acontecem mais frequentemente em doentes com atopia (neste caso apenas está descrita a alergia à penicilina). Adicionalmente, a sintomatologia descrita (desconforto torácico e abdominal e sensação de obstrução da via aérea) é compatível com uma reação de gravidade moderada (122).

Na avaliação da segurança da técnica DALI, em 96% das sessões não foi reportado qualquer efeito adverso. Ainda assim, particularmente durante as primeiras sessões, alguns doentes apresentaram efeitos adversos, mais frequentemente hipotensão e parestesias. A hipotensão é um efeito frequente em qualquer terapêutica com circulação extracorporeal e acontece na técnica DALI com frequência similar às restantes técnicas de aférese de lipoproteínas. As causas possíveis para esta hipotensão são hipovolemia, diminuição da pressão oncótica pela remoção de lipoproteínas, reação vasovagal e diminuição do cálcio ionizado causada pela anticoagulação com citrato (geralmente, neste último caso, são também descritas parestesias, câibras e tetania). Adicionalmente, a coluna adsorvente constituída por polianióes utilizada na técnica DALI ativa a bradicinina, o que também poderá contribuir para a hipotensão. A bradicinina é rapidamente decomposta em metabolitos inativos pela enzima conversora da angiotensina, motivo pelo qual a toma concomitante de inibidores desta enzima poderá ser fatal, estando contraindicada. Os bloqueadores dos recetores da angiotensina II são uma alternativa segura (123-127).

CONCLUSÃO

Com este trabalho, o autor gostaria de sensibilizar a comunidade médica para a HF: uma das doenças genéticas mais frequentes e que, de acordo com o descrito na literatura, é amplamente subdiagnosticada. O essencial sobre o diagnóstico e tratamento da HF está exemplarmente sumarizado na **Figura 4** da autoria da *Familial Hypercholesterolemia Foundation* e *American Heart Association*. Tal como foi destacado ao longo do trabalho, importa que os clínicos (em particular os especialistas em medicina geral e familiar e pediatria) implementem o rastreio recomendado pela Direção Geral de Saúde e equacionem este diagnóstico usando as ferramentas disponíveis (nomeadamente o DLCN).

Por outro lado, pretende-se também ilustrar a complexidade inerente ao tratamento da HF que, nesta doente em particular, se materializou pela resistência ao tratamento de segunda linha (associação de estatina em alta dose com ezetimiba) e pelo surgimento de efeitos adversos infrequentes aquando da instituição do tratamento de terceira e quarta linha (inibidor da PCSK9 e aférese de lipoproteínas, respetivamente).

Outro dos aspetos que este caso exemplifica de forma clara é a importância do estudo genético. Ao permitir um diagnóstico definitivo, promove a intensificação da terapêutica e desencadeia o rastreio em cascata dos familiares, permitindo iniciar mais precocemente o tratamento nestes indivíduos. Neste caso, dos três familiares que aceitaram realizar o teste genético, dois foram diagnosticados com HF heterozigótica e o terceiro aguarda o resultado.

A mensagem fundamental, sublinhada invariavelmente pelos vários autores que se dedicam ao estudo da HF, é diagnosticar o mais precocemente possível e intensificar o tratamento de modo a minimizar o risco de complicações potencialmente fatais.

REFERÊNCIAS

1. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):17093. doi: 10.1038/nrdp.2017.93.
2. 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 : Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2013;34(45):3478-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehz273.
3. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015;36(9):560-5. Epub 2014/03/04. doi: 10.1093/eurheartj/ehu058. PubMed PMID: 24585268.
4. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016;133(11):1067-72. Epub 2016/03/16. doi: 10.1161/circulationaha.115.018791. PubMed PMID: 26976914.
5. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016461. Epub 2017/09/03. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016461. PubMed PMID: 28864697; PubMed Central PMCID: PMC5588988.
6. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. 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. Epub 2011/05/27. doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.452. PubMed PMID: 21600530.
7. Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, Dominguez F, Quintana L, Lluís-Ganella C, et al. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1732-40. Epub 2017/09/30. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.009. PubMed PMID: 28958330.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. Epub 2019/09/11. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. PubMed PMID: 31504418.
9. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson 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. Epub 2016/04/07. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.520. PubMed PMID: 27050191; PubMed Central PMCID: PMC5405769.
10. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):407-20. Epub 2004/08/24. doi: 10.1093/aje/kwh236. PubMed PMID: 15321837.
11. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet*. 2006;43(12):943-9. Epub 2006/12/05. doi: 10.1136/jmg.2006.038356. PubMed PMID: 17142622; PubMed Central PMCID: PMC5405769.
12. Futema M, Whittall RA, Kiley A, Steel LK, Cooper JA, Badmus E, et al. Analysis of the frequency and spectrum of mutations recognised to cause familial hypercholesterolaemia in routine clinical practice in a UK specialist hospital lipid clinic. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):161-8. Epub 2013/05/15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.011. PubMed PMID: 23669246; PubMed Central PMCID: PMC3701838.

13. Cenarro A, Etxebarria A, de Castro-Oros I, Stef M, Bea AM, Palacios L, et al. The p.Leu167del Mutation in APOE Gene Causes Autosomal Dominant Hypercholesterolemia by Down-regulation of LDL Receptor Expression in Hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2113-21. Epub 2016/03/26. doi: 10.1210/jc.2015-3874. PubMed PMID: 27014949.
14. Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, Zelcer N, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2014;115(6):552-5. Epub 2014/07/19. doi: 10.1161/circresaha.115.304660. PubMed PMID: 25035151.
15. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):21-30. Epub 2014/05/06. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003. PubMed PMID: 24792990.
16. Rios J, Stein E, Shendure J, Hobbs HH, Cohen JC. Identification by whole-genome resequencing of gene defect responsible for severe hypercholesterolemia. *Hum Mol Genet.* 2010;19(22):4313-8. Epub 2010/08/20. doi: 10.1093/hmg/ddq352. PubMed PMID: 20719861; PubMed Central PMCID: PMC2957323.
17. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62(5):707-14. Epub 1977/05/01. doi: 10.1016/0002-9343(77)90874-9. PubMed PMID: 193398.
18. Stroes ES, Koomans HA, de Bruin TW, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet.* 1995;346(8973):467-71. Epub 1995/08/19. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91322-x. PubMed PMID: 7637480.
19. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest.* 2002;110(7):905-11. Epub 2002/10/09. doi: 10.1172/jci16452. PubMed PMID: 12370266; PubMed Central PMCID: PMC2957323.
20. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Violi F. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque : effect of vitamin E supplementation. *Circulation.* 2000;101(11):1249-54. Epub 2000/03/22. doi: 10.1161/01.cir.101.11.1249. PubMed PMID: 10725283.
21. Bourbon M, Alves AC, Sijbrands EJ. Low-density lipoprotein receptor mutational analysis in diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28(2):120-9. Epub 2017/02/09. doi: 10.1097/mol.0000000000000404. PubMed PMID: 28169869.
22. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1795-803. Epub 2003/06/19. doi: 10.1172/jci18925. PubMed PMID: 12813012; PubMed Central PMCID: PMC2957323.
23. Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, Zhao Z, McDonald M, Horton JD, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem.* 2007;282(25):18602-12. Epub 2007/04/25. doi: 10.1074/jbc.M702027200. PubMed PMID: 17452316.
24. 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: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478-90a. Epub 2013/08/21. doi: 10.1093/eurheartj/ehz273. PubMed PMID: 23956253; PubMed Central PMCID: PMC3844152.
25. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11). Epub 2018/11/06. doi: 10.3390/ijms19113426. PubMed PMID: 30388787; PubMed Central PMCID: PMC6275065.
26. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection

- and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2146-57. Epub 2014/07/24. doi: 10.1093/eurheartj/ehz274. PubMed PMID: 25053660; PubMed Central PMCID: PMC4139706.
27. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17093. Epub 2017/12/09. doi: 10.1038/nrdp.2017.93. PubMed PMID: 29219151.
28. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;173(1):55-68. Epub 2004/06/05. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.010. PubMed PMID: 15177124.
29. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *British Medical Journal.* 1991;303(6807):893-6. doi: 10.1136/bmj.303.6807.893.
30. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet.* 2001;357(9251):165-8. Epub 2001/02/24. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03587-x. PubMed PMID: 11213091.
31. Patil S, Kharge J, Bagi V, Ramalingam R. Tendon xanthomas as indicators of atherosclerotic burden on coronary arteries. *Indian Heart J.* 2013;65(4):491-2. Epub 2013/09/03. doi: 10.1016/j.ihj.2013.06.012. PubMed PMID: 23993019; PubMed Central PMCID: PMC3860789.
32. Duell PB, Andersen RL, Knickelbine T, Anderson L, Gianos E, O'Brien EC, et al. Abstract 19888: Improved Longitudinal Low Density Lipoprotein Cholesterol Goal Achievement Among Familial Hypercholesterolemia Patients in the CASCADE FH Patient Registry. *Circulation.* 2017;136(suppl_1):A19888-A. doi: doi:10.1161/circ.136.suppl_1.19888.
33. Saúde Dao-Gd. Programa nacional de saúde infantil e juvenil. 2003.
34. Gooding HC, Rodday AM, Wong JB, Gillman MW, Lloyd-Jones DM, Leslie LK, et al. Application of Pediatric and Adult Guidelines for Treatment of Lipid Levels Among US Adolescents Transitioning to Young Adulthood. *JAMA Pediatr.* 2015;169(6):569-74. Epub 2015/04/07. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.0168. PubMed PMID: 25845026.
35. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013225. Epub 2019/12/17. doi: 10.1161/jaha.119.013225. PubMed PMID: 31838973; PubMed Central PMCID: PMC6951065.
36. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal.* 2019;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
37. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ.* 1991;303(6807):893-6. doi: 10.1136/bmj.303.6807.893. PubMed PMID: 1933004.
38. Programme WHOHG. Familial hypercholesterolaemia (FH) : report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998. Geneva: World Health Organization; 1999.
39. Ito MK, Watts GF. Challenges in the Diagnosis and Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Drugs.* 2015;75(15):1715-24. Epub 2015/09/16. doi: 10.1007/s40265-015-0466-y. PubMed PMID: 26370207; PubMed Central PMCID: PMC4611011.
40. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):309-25. Epub 2014/01/15. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025. PubMed PMID: 24418289.
41. Bell DA, Watts GF. Progress in the care of familial hypercholesterolaemia: 2016. *Med J Aust.* 2016;205(5):232-6. Epub 2016/09/02. doi: 10.5694/mja16.00070. PubMed PMID: 27581271.

42. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-80. Epub 2018/08/04. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.044. PubMed PMID: 30071997.
43. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(3):354-9. Epub 2012/05/04. doi: 10.1161/circgenetics.111.962456. PubMed PMID: 22553281.
44. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(6):791-803. Epub 2008/07/08. doi: 10.1515/cclm.2008.135. PubMed PMID: 18601600.
45. Duell PB, Gidding SS, Andersen RL, Knickelbine T, Anderson L, Gianos E, et al. Longitudinal low density lipoprotein cholesterol goal achievement and cardiovascular outcomes among adult patients with familial hypercholesterolemia: The CASCADE FH registry. *Atherosclerosis*. 2019;289:85-93. Epub 2019/09/06. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.007. PubMed PMID: 31487564.
46. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1146-55. Epub 2003/04/30. doi: 10.1093/ajcn/77.5.1146. PubMed PMID: 12716665.
47. Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018;3(9):e419-e28. Epub 2018/08/21. doi: 10.1016/s2468-2667(18)30135-x. PubMed PMID: 30122560; PubMed Central PMCID: PMC6339822.
48. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2018;392(10161):2288-97. Epub 2018/09/16. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31812-9. PubMed PMID: 30217460.
49. Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, Rivellese AA. How Well Can We Control Dyslipidemias Through Lifestyle Modifications? *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(7):66. Epub 2016/05/25. doi: 10.1007/s11886-016-0744-7. PubMed PMID: 27216846.
50. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1):30-42. Epub 1999/01/30. doi: 10.1093/ajcn/69.1.30. PubMed PMID: 9925120.
51. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(10):1001-11. Epub 2016/06/22. doi: 10.1111/obr.12433. PubMed PMID: 27324830.
52. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J*. 2012;164(1):117-24. Epub 2012/07/17. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.014. PubMed PMID: 22795291; PubMed Central PMCID: PMC3399760.
53. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. 2003;37(4):283-90. Epub 2003/09/26. doi: 10.1016/s0091-7435(03)00110-5. PubMed PMID: 14507483.
54. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391(10129):1513-23. Epub 2018/04/21. doi: 10.1016/s0140-6736(18)30134-x. PubMed PMID: 29676281; PubMed Central PMCID: PMC63589998.

55. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015-35. Epub 2018/08/28. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31310-2. PubMed PMID: 30146330; PubMed Central PMCID: PMC6148333.
56. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(9):799-807. Epub 2013/08/13. doi: 10.1016/j.numecd.2013.05.002. PubMed PMID: 23932901.
57. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*. 2010;51(6):1546-53. Epub 2009/12/08. doi: 10.1194/jlr.P002816. PubMed PMID: 19965573; PubMed Central PMCID: PMC3035518.
58. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229-43. Epub 2017/01/07. doi: 10.1161/circresaha.116.308537. PubMed PMID: 28057795; PubMed Central PMCID: PMC5467317.
59. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):II39-43. Epub 2004/06/17. doi: 10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a. PubMed PMID: 15198965.
60. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2526-39. Epub 2018/05/03. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182. PubMed PMID: 29718253; PubMed Central PMCID: PMC6047411.
61. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-61. Epub 2016/09/13. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31357-5. PubMed PMID: 27616593.
62. Cupido AJ, Reeskamp LF, Kastelein JJP. Novel lipid modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(4):367-73. Epub 2017/04/27. doi: 10.1097/mol.0000000000000428. PubMed PMID: 28445176.
63. Sbrana F, Dal Pino B, Bigazzi F, Ripoli A, Passino C, Gabutti A, et al. Statin intolerance in heterozygous familial hypercholesterolemia with cardiovascular disease: After PCSK-9 antibodies what else? *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(14):1528-31. Epub 2017/05/31. doi: 10.1177/2047487317712419. PubMed PMID: 28555526.
64. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002;106(15):1943-8. Epub 2002/10/09. doi: 10.1161/01.cir.0000034044.95911.dc. PubMed PMID: 12370217.
65. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489. PubMed PMID: 26039521.
66. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:273-93. Epub 2013/10/29. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025. PubMed PMID: 24160703.
67. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(8):1023-30. Epub 2014/06/26. doi: 10.1517/14740338.2014.932348. PubMed PMID: 24961142.
68. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40-6. Epub 2012/11/06. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61731-0. PubMed PMID: 23122768; PubMed Central PMCID: PMC34587657.
69. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007;356(2):148-56. Epub 2007/01/12. doi: 10.1056/NEJMoao61189. PubMed PMID: 17215532.

70. Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, Nenseter MS, Narverud I, Langslet G, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2012;6(4):331-9. Epub 2012/07/28. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.004. PubMed PMID: 22836070.
71. Stasiewski E, Christoph M, Christoph A, Bittner A, Weidner K, Julius U. Mental symptoms and quality of life in lipoprotein apheresis patients in comparison to hemodialysis patients, platelet donors and normal population. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:233-40. Epub 2015/05/06. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.035. PubMed PMID: 25936331.
72. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Bosco G, Berni A. Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with low-density lipoprotein apheresis. *Transfusion*. 2009;49(7):1461-70. Epub 2009/04/25. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02135.x. PubMed PMID: 19389031.
73. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2012;7:7-14. Epub 2012/09/26. doi: 10.1007/s11789-012-0049-3. PubMed PMID: 22911176; PubMed Central PMCID: PMC3374091.
74. Thompson GR. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl*. 2013;14(1):67-70. Epub 2013/01/30. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.001. PubMed PMID: 23357143.
75. Schettler V, Methe H, Staschinsky D, Schuff-Werner P, Muller GA, Wieland E. Review: the oxidant/antioxidant balance during regular low density lipoprotein apheresis. *Ther Apher*. 1999;3(3):219-26. Epub 1999/07/31. doi: 10.1111/j.1091-6660.1999.t01-3.x. PubMed PMID: 10427619.
76. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Ferraro PM. Cytokines profile in serum of homozygous familial hypercholesterolemia is changed by LDL-apheresis. *Cytokine*. 2011;55(2):245-50. Epub 2011/05/13. doi: 10.1016/j.cyto.2011.04.003. PubMed PMID: 21561790.
77. Tavori H, Giunzioni I, Linton MF, Fazio S. Loss of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) after lipoprotein apheresis. *Circ Res*. 2013;113(12):1290-5. Epub 2013/10/15. doi: 10.1161/circresaha.113.302655. PubMed PMID: 24122718; PubMed Central PMCID: PMC3939022.
78. van Wijk DF, Sjouke B, Figueroa A, Emami H, van der Valk FM, MacNabb MH, et al. Nonpharmacological lipoprotein apheresis reduces arterial inflammation in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(14):1418-26. Epub 2014/10/04. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.088. PubMed PMID: 25277610.
79. Hori M, Ishihara M, Yuasa Y, Makino H, Yanagi K, Tamanaha T, et al. Removal of plasma mature and furin-cleaved proprotein convertase subtilisin/kexin 9 by low-density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: development and application of a new assay for PCSK9. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):E41-9. Epub 2014/10/15. doi: 10.1210/jc.2014-3066. PubMed PMID: 25313916.
80. Julius U, Milton M, Stoellner D, Rader D, Gordon B, Polk D, et al. Effects of lipoprotein apheresis on PCSK9 levels. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:180-6. Epub 2015/05/06. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.028. PubMed PMID: 25936324.
81. Winters JL. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apher*. 2011;26(5):269-75. Epub 2011/08/13. doi: 10.1002/jca.20299. PubMed PMID: 21834078.
82. Arai K, Orsoni A, Mallat Z, Tedgui A, Witztum JL, Bruckert E, et al. Acute impact of apheresis on oxidized phospholipids in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2012;53(8):1670-8. Epub 2012/05/26. doi: 10.1194/jlr.P027235. PubMed PMID: 22628616; PubMed Central PMCID: PMC3540845.
83. Julius U, Fischer S, Schatz U, Hohenstein B, Bornstein SR. Lipoprotein apheresis: an update. *Clinical Lipidology*. 2013;8(6):693-705. doi: 10.2217/clp.13.68.
84. Julius U, Fischer S, Schatz U, Passauer J, Bornstein S. Why an apheresis center should offer more than one lipoprotein apheresis method. *Ther Apher Dial*. 2013;17(2):179-84. Epub 2013/04/05. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01129.x. PubMed PMID: 23551674.

85. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S. Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis Working Group 2009 survey. *Ther Apher Dial.* 2013;17(2):169-78. Epub 2013/04/05. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01142.x. PubMed PMID: 23551673.
86. Julius U. Current Role of Lipoprotein Apheresis in the Treatment of High-Risk Patients. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2018;5(2). Epub 2018/05/12. doi: 10.3390/jcdd5020027. PubMed PMID: 29747383; PubMed Central PMCID: PMC6023350.
87. Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, Latza R, Schiel R. LDL-apheresis: technical and clinical aspects. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:314283. Epub 2012/06/02. doi: 10.1100/2012/314283. PubMed PMID: 22654591; PubMed Central PMCID: PMC361163.
88. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PN, Stalenhoef AF. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis.* 2000;152(2):519-26. Epub 2000/09/22. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00371-3. PubMed PMID: 10998482.
89. Bangalore S, Breazna A, DeMicco DA, Wun CC, Messerli FH. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(15):1539-48. Epub 2015/04/18. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.017. PubMed PMID: 25881936.
90. Stefanutti C, Thompson GR. Lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolaemia: historical perspective and recent advances. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(1):465. Epub 2014/11/21. doi: 10.1007/s11883-014-0465-6. PubMed PMID: 25410046.
91. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S, Sovrano B, Mesce D, Grossi A. Management of homozygous familial hypercholesterolemia in real-world clinical practice: A report of 7 Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):782-9. Epub 2016/09/01. doi: 10.1016/j.jacl.2016.02.009. PubMed PMID: 27578108.
92. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl.* 2013;14(1):19-27. Epub 2013/01/30. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.021. PubMed PMID: 23357136.
93. Dittrich-Riediger J, Schatz U, Hohenstein B, Julius U. Adverse events of lipoprotein apheresis and immunoadsorption at the Apheresis Center at the University Hospital Dresden. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:45-52. Epub 2015/05/06. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.007. PubMed PMID: 25936304.
94. Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pflederer T, Osterkorn D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:154-62. Epub 2015/05/06. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.013. PubMed PMID: 25936320.
95. Alim A, Tokat Y, Erdogan Y, Gokkaya Z, Dayangac M, Yuze Y, et al. Liver transplantation for homozygote familial hypercholesterolemia: the only curative treatment. *Pediatr Transplant.* 2016;20(8):1060-4. Epub 2016/07/21. doi: 10.1111/petr.12763. PubMed PMID: 27435024.
96. Greco M, Robinson JD, Eltayeb O, Benuck I. Progressive Aortic Stenosis in Homozygous Familial Hypercholesterolemia After Liver Transplant. *Pediatrics.* 2016;138(5). Epub 2016/12/13. doi: 10.1542/peds.2016-0740. PubMed PMID: 27940769.
97. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(11):1022-32. doi: 10.1056/NEJMoa1803917. PubMed PMID: 30865796.
98. Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): A Current Review. *Cardiol Clin.* 2018;36(2):257-64. Epub 2018/04/04. doi: 10.1016/j.ccl.2017.12.007. PubMed PMID: 29609755.
99. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GB, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195-203. Epub 2018/06/19. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002. PubMed PMID: 29910030.
100. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESC, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein

- Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(18):1780-8. doi: 10.1001/jama.2019.16585.
101. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(15):1430-40. doi: 10.1056/NEJMoa1615758. PubMed PMID: 28306389.
102. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017;376(1):41-51. Epub 2016/12/14. doi: 10.1056/NEJMoa1609243. PubMed PMID: 27959715; PubMed Central PMCID: PMC5778873.
103. Kastelein JJP, Klansen IC, Hovingh GK, Heggen E, Taub R, Langslet G. P5387LDL cholesterol, apolipoprotein B, lipoprotein(a), apolipoprotein CIII and triglyceride lowering by MGL-3196, a thyroid hormone beta selective agonist, in a 12 week study in HeFH patients. *European Heart Journal*. 2018;39(suppl_1). doi: 10.1093/eurheartj/ehy566.P5387.
104. Jakobsson T, Vedin LL, Parini P. Potential Role of Thyroid Receptor beta Agonists in the Treatment of Hyperlipidemia. *Drugs*. 2017;77(15):1613-21. Epub 2017/09/03. doi: 10.1007/s40265-017-0791-4. PubMed PMID: 28865063; PubMed Central PMCID: PMC5613055.
105. Therapeutics G. Gemphire to Present New COBALT-1 Clinical Data at the 2017 FH Global Summit. 2017.
106. Stein EA, Turner T, Biernat L, Dimova D, Zhou R, Dai M, et al. Low density lipoprotein cholesterol reduction and safety with lib003, an anti-proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 fusion protein: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(9 Supplement 1):1714. doi: 10.1016/s0735-1097(19)32320-4.
107. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, et al. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(16):2054-63. Epub 2017/04/08. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.030. PubMed PMID: 28385496; PubMed Central PMCID: PMC5404817.
108. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, et al. ANGPTL3 Inhibition in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017;377(3):296-7. Epub 2017/07/21. doi: 10.1056/NEJMc1705994. PubMed PMID: 28723334.
109. Luitink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(16):1547-56. doi: 10.1056/NEJMoa1816454. PubMed PMID: 31618540.
110. Korade Z, Kenworthy AK. Lipid rafts, cholesterol, and the brain. *Neuropharmacology*. 2008;55(8):1265-73. Epub 2008/03/14. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.02.019. PubMed PMID: 18402986.
111. Banach M, Rizzo M, Nikolic D, Howard G, Howard V, Mikhailidis D. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. *Pharmacol Ther*. 2017;170:181-91. Epub 2016/11/21. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.001. PubMed PMID: 27865998.
112. Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, Hui D, Weisgraber KH. Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. Characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein B,E(LDL) receptors in the brain. *J Biol Chem*. 1987;262(29):14352-60. Epub 1987/10/15. PubMed PMID: 3115992.
113. Leritz EC, McGlinchey RE, Salat DH, Milberg WP. Elevated levels of serum cholesterol are associated with better performance on tasks of episodic memory. *Metab Brain Dis*. 2016;31(2):465-73. Epub 2016/02/14. doi: 10.1007/s11011-016-9797-y. PubMed PMID: 26873100; PubMed Central PMCID: PMC54913474.
114. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol*. 2006;97(2a):33a-41a. Epub 2006/01/31. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.014. PubMed PMID: 16442935.

115. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(16):1500-9. doi: 10.1056/NEJMoa1500858. PubMed PMID: 25773607.
116. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. PubMed PMID: 30403574.
117. Seidah NG, Abifadel M, Prost S, Boileau C, Prat A. The Proprotein Convertases in Hypercholesterolemia and Cardiovascular Diseases: Emphasis on Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9. *Pharmacol Rev*. 2017;69(1):33-52. Epub 2016/12/07. doi: 10.1124/pr.116.012989. PubMed PMID: 27920219.
118. Tang Z, Jiang L, Peng J, Ren Z, Wei D, Wu C, et al. PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of NF-kappaB activation in THP-1-derived macrophages. *Int J Mol Med*. 2012;30(4):931-8. Epub 2012/07/25. doi: 10.3892/ijmm.2012.1072. PubMed PMID: 22825241.
119. Wu CY, Tang ZH, Jiang L, Li XF, Jiang ZS, Liu LS. PCSK9 siRNA inhibits HUVEC apoptosis induced by ox-LDL via Bcl/Bax-caspase9-caspase3 pathway. *Mol Cell Biochem*. 2012;359(1-2):347-58. Epub 2011/08/19. doi: 10.1007/s11010-011-1028-6. PubMed PMID: 21847580.
120. Paciullo F, Fallarino F, Bianconi V, Mannarino MR, Sahebkar A, Pirro M. PCSK9 at the crossroad of cholesterol metabolism and immune function during infections. *J Cell Physiol*. 2017;232(9):2330-8. Epub 2017/01/08. doi: 10.1002/jcp.25767. PubMed PMID: 28063230.
121. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(3):928-33. Epub 2003/01/29. doi: 10.1073/pnas.0335507100. PubMed PMID: 12552133; PubMed Central PMCID: PMC298703.
122. Daugirdas JT, Ing TS. First-use reactions during hemodialysis: a definition of subtypes. *Kidney Int Suppl*. 1988;24:S37-43. Epub 1988/03/01. PubMed PMID: 2966256.
123. Koga N, Nagano T, Sato T, Kagasawa K. Anaphylactoid reactions and bradykinin generation in patients treated with LDL-apheresis and an ACE inhibitor. *Asaio j*. 1993;39(3):M288-91. Epub 1993/07/01. PubMed PMID: 8268545.
124. Schiel R, Bambauer R, Muller U. Low-density lipoprotein apheresis versus lipid lowering drugs in the treatment of severe hypercholesterolemia: four years' experience. *Artif Organs*. 1996;20(4):318-23. Epub 1996/04/01. doi: 10.1111/j.1525-1594.1996.tb04451.x. PubMed PMID: 8860713.
125. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, Gotto AM, Jr., Graham K, Illingworth DR, et al. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group. *Am J Cardiol*. 1998;81(4):407-11. Epub 1998/03/04. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00947-8. PubMed PMID: 9485128.
126. Bosch T, Heinemann O, Duhr C, Wendler T, Keller C, Fink E, et al. Effect of low-dose citrate anticoagulation on the clinical safety and efficacy of direct adsorption of lipoproteins (DALI apheresis) in hypercholesterolemic patients: a prospective controlled clinical trial. *Artif Organs*. 2000;24(10):790-6. Epub 2000/11/25. doi: 10.1046/j.1525-1594.2000.06647.x. PubMed PMID: 11091168.
127. Bosch T, Gahr S, Belschner U, Schaefer C, Lennertz A, Rammo J. Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions. *Ther Apher Dial*. 2006;10(3):210-8. Epub 2006/07/05. doi: 10.1111/j.1744-9987.2006.00336.x. PubMed PMID: 16817783.

TABELAS

Tabela I: Critérios de diagnóstico de hipercolesterolemia familiar da *Dutch Lipid Clinic Network*

	Pontos
I. HISTÓRIA FAMILIAR	
Familiar em 1.º grau com doença coronária prematura (<55 anos no homem e <60 anos na mulher)	1
Familiar em 1.º grau com LDL-C no percentil ≥ 95 para a idade e sexo	1
Familiar em 1.º grau com xantoma tendinoso e/ou arco corneano	2
Indivíduo com idade <18 anos e LDL-C no percentil ≥ 95 para a idade e género	2
II. HISTÓRIA CLÍNICA	
Doente com doença coronária prematura (<55 anos no homem e <60 anos na mulher)	2
Doente com AVC ou doença vascular periférica prematura (<55 anos no homem e <60 anos na mulher)	1
III. EXAME FÍSICO	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneano antes dos 45 anos	4
IV. LDL-C	
>325 mg/dL (>8,5 mmol/L)	8
251 - 325 mg/dL (6,5 - 8,4 mmol/L)	5
191 - 250 mg/dL (5,0 - 6,4 mmol/L)	3
155 - 190 mg/dL (4,0 - 4,9 mmol/L)	1
V. TESTE GENÉTICO MOLECULAR	
Mutação identificada nos genes <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> ou <i>PCSK9</i>	8
N.B.: Em cada grupo de critérios, deve ser selecionado apenas um (aquele com maior pontuação)	
RESULTADO	Total
Diagnóstico definitivo	>8
Diagnóstico provável	6-8
Diagnóstico possível	3-5
Diagnóstico improvável	0-2

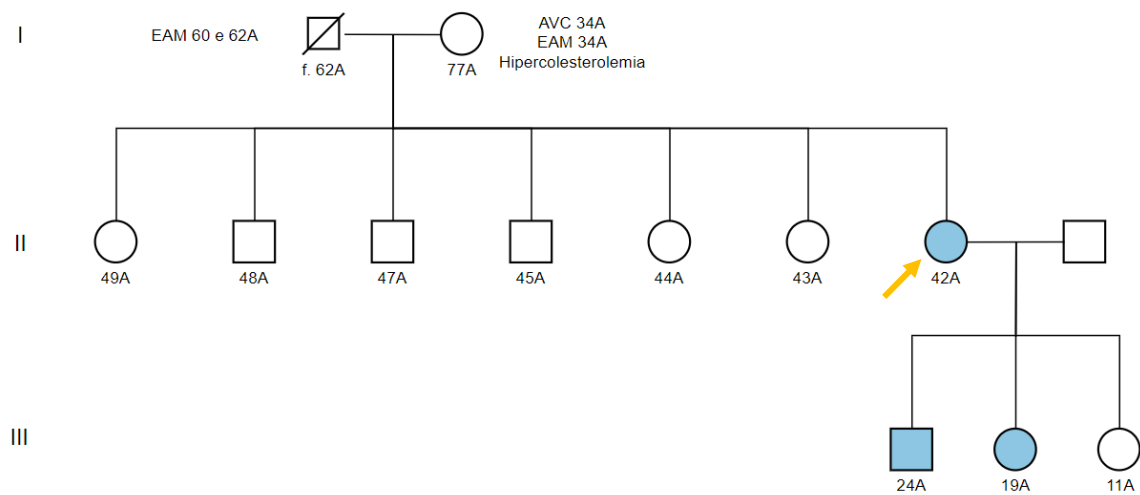
LDL-C: colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; *LDLR*: gene do recetor das lipoproteínas de baixa densidade; *APOB*: gene da apolipoproteína B 100; *PCSK9*: gene da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9.

Tabela II: Perfil lipídico anterior e posterior aos vários tratamentos instituídos

	CT			TG			LDL-C			HDL-C			NHDL-C			APOB-100			LP(A)		
	Pré mg/dl	Pós mg/dl	R %	Pré mg/dl	Pós mg/dl	R %	Pré mg/dl	Pós mg/dl	R %	Pré mg/dl	Pós mg/dl	R %	Pré mg/dl	Pós mg/dl	R %	Pré mg/dl	Pós mg/dl	R %	Pré mg/dl	Pós mg/dl	R %
EVOLOCUMAB																					
1. ^a administração	436	237	46	192	115	40	347	163	53	51	51	0	385	186	52	264	131	50	3,7	3,3	11
3. ^a administração	349	240	31	291	159	45	249	152	39	42	56	-33	307	184	40	213	136	36	-	2,1	-
AFÉRESE DE LIPOPROTEÍNAS																					
1. ^a sessão (DALI)	350	180	49	209	147	30	274	119	57	34	32	6	316	148	53	205	93	55	-	2,1	-

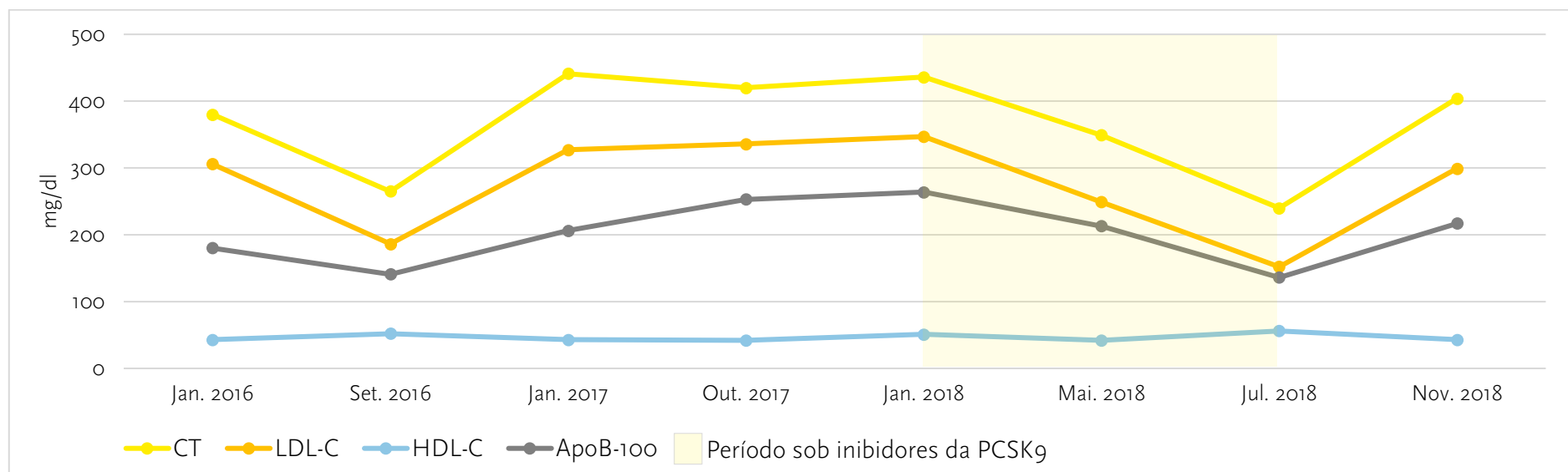
CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; LDL-C: colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; HDL-C: colesterol das lipoproteínas de elevada densidade; NHDL-C: colesterol que não o das lipoproteínas de elevada densidade; APOB-100: apolipoproteína B 100; LP(A): apolipoproteína A; Pré: valor prévio ao tratamento; Pós: valor posterior ao tratamento; R: redução; DALI: adsorção direta de lipoproteínas

FIGURAS



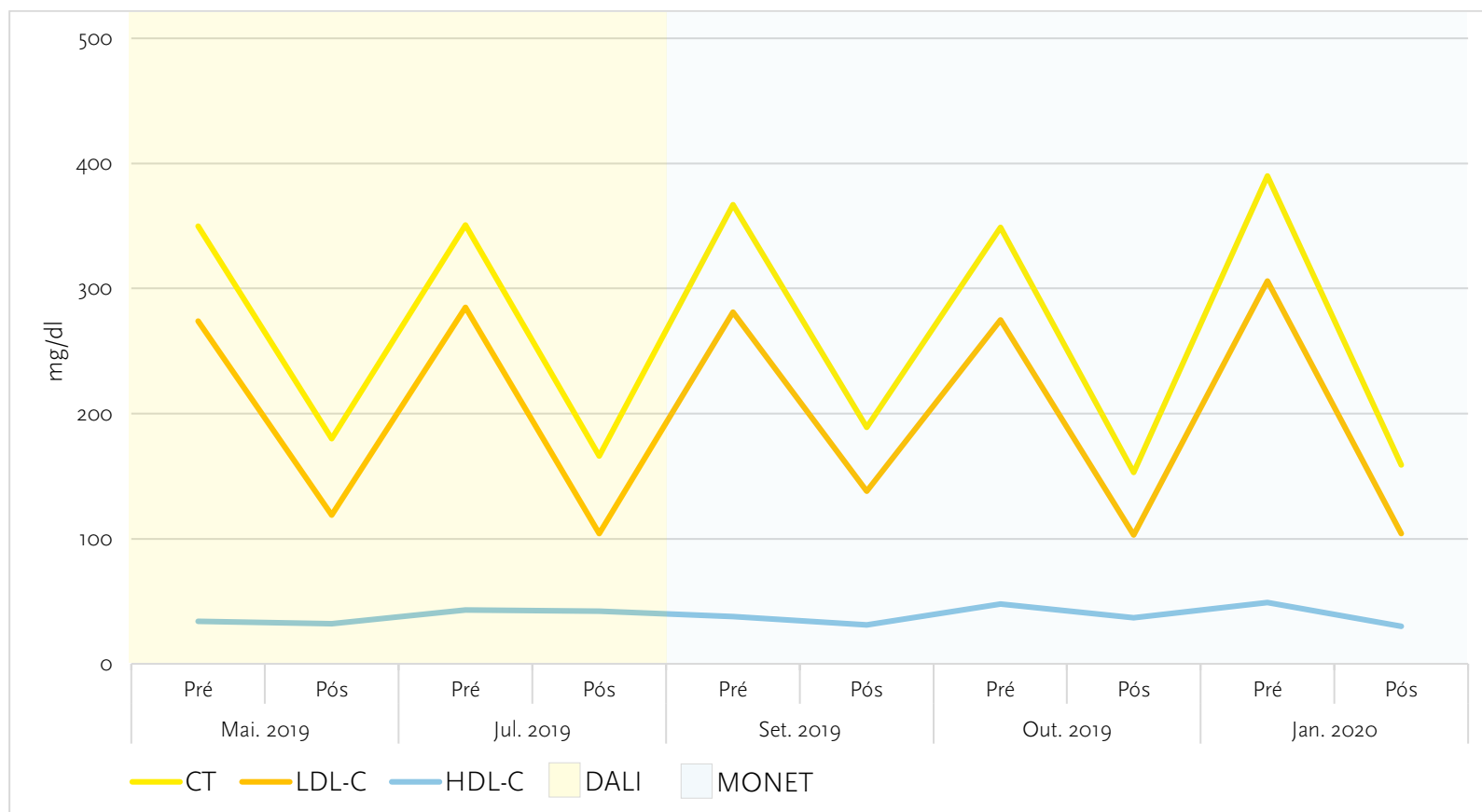
AVC: acidente vascular cerebral; EAM: enfarte agudo do miocárdio; f: falecimento. A cor azul indica membros da família com hipercolesterolemia familiar heterozigótica com diagnóstico confirmado por estudo genético.

Figura 1: Genograma da doente



CT: colesterol total; LDL-C: colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; HDL-C: colesterol das lipoproteínas de elevada densidade; ApoB-100: apolipoproteína B 100; PCSK9: pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9.

Figura 2: Evolução do perfil lipídico da doente antes de iniciar a aférese de lipoproteínas



Pré: valor prévio ao tratamento; Pós: valor posterior ao tratamento; CT: colesterol total; LDL-C: colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; HDL-C: colesterol das lipoproteínas de elevada densidade; DALI: adsorção direta de lipoproteínas; MONET: novo tratamento extracorporeal de filtração por membrana otimizado.

Figura 3: Perfil lipídico da doente após iniciar a aférese de lipoproteínas

The Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

Diagnosis



Personal and family history



Early-onset CV disease



Physical findings

e.g. corneal arcus, tendon xanthomas

>190 mg/dL (adults)

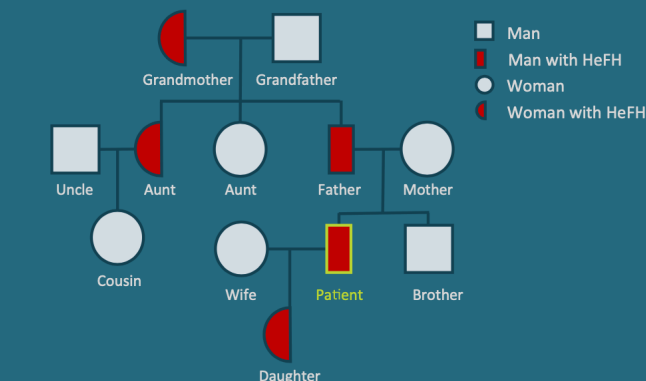


>160 mg/dL (children)

Elevated levels of LDL-C

Cascade screening

Identifies at-risk relatives of a patient with HeFH



Among patients with HeFH, **lipoprotein(a)** levels are often elevated and should be measured in the initial evaluation



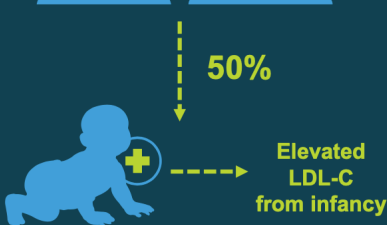
HeFH may be confirmed with a positive **genetic test**; however, it cannot be excluded in the absence of a known causative mutation

Heterozygous Familial hypercholesterolemia (HeFH) is an autosomal dominant disorder of lipid metabolism that results in lifelong elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)

Untreated HeFH leads to early onset atherosclerosis and increases the risk of future cardiovascular events

HeFH is generally a silent disease, making underdiagnosis and undertreatment common

Affects **1:220** individuals globally
>90% of individuals with HeFH remain undiagnosed



Treatment



Dietary and lifestyle modifications are first line for lowering LDL-C, however in most cases patients will require pharmacologic therapy

Current treatment options include:

- Statins
- Niacin
- Ezetimibe
- Bile acid sequestrants
- Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) inhibitors (e.g. alirocumab and evolocumab)

Early introduction of lipid-lowering treatment in patients with HeFH has the potential to reduce the development of cardiovascular disease

Lipoprotein apheresis may be considered for patients with LDL-C ≥ 100 mg/dL despite maximally tolerated pharmacologic therapy in patients with HeFH and ASCVD

Several new experimental lipid-lowering agents with novel mechanisms of action are currently in clinical development

ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; CV: cardiovascular; HeFH: heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin 9. Figura reproduzida com a autorização da *Familial Hypercholesterolemia Foundation* e *American Heart Association*.

Figura 4: O essencial sobre o diagnóstico e tratamento da hipercolesterolemia familiar heterozigótica