



Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

Homozygous familial hypercholesterolemia

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Maria Clara do Vale Flora¹, Giovanna de Azevedo Chagas Bracci¹, Lucas Marques Luiz Azeredo¹, Natasha Tanus Cury¹, Pedro Acácio Lemos Egger¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HoFH). **Revisão bibliográfica:** A causa mais comum de hipercolesterolemia grave é a hipercolesterolemia familiar homozigótica afetando 1 em 300.000 pessoas. Normalmente, a HoFH é herdada de forma codominante e é causada por mutações bialélicas no gene que codifica o receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR), que representa a principal via de remoção de partículas de LDL do sangue. O perfil lipídico típico da HoFH é caracterizado por LDL-C elevado (até 300 mg/dL) com subseqüentemente aumento dos níveis de colesterol total. **Considerações finais:** A HoFH é uma doença desafiadora única que traz consigo as múltiplas pressões de urgência para tratar, acesso ao tratamento e aconselhamento genético. O tratamento requer primariamente mudança de estilo de vida com dieta e atividade física. A terapêutica com estatinas e inibidores da proproteína convertase subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) são modestamente eficazes apenas se houver receptor de LDL residual atividade. Outra terapia comumente aplicada é a aférese de lipoproteínas, entretanto é uma terapêutica cara, pouco disponível e que por sua posologia semanal ou quinzenal causa implicações na qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia Familiar Homozigota, Aterosclerose, Genética.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). **Bibliographic review:** The most common cause of severe hypercholesterolemia is homozygous familial hypercholesterolemia, affecting 1 in 300,000 people. Typically, HoFH is codominantly inherited and is caused by biallelic mutations in the gene encoding the low-density lipoprotein receptor (LDLR), which represents the main pathway for removing LDL particles from the blood. The typical lipid profile of HoFH is characterized by elevated LDL-C (up to 300 mg/dL) with subsequently increased total cholesterol levels. **Final considerations:** HoFH is a uniquely challenging disease that brings with it the multiple pressures of urgency to treat, access to treatment, and genetic counseling. Treatment primarily requires lifestyle changes with diet and physical activity. Therapy with statins and proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) inhibitors are only modestly effective if there is residual LDL receptor activity. Another commonly applied therapy is lipoprotein apheresis, however it is an expensive therapy, little available and which, due to its weekly or biweekly dosage, has implications for the patient's quality of life.

Keywords: Homozygous Familial Hypercholesterolemia, Atherosclerosis, Genetics.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo). **Revisión bibliográfica:** La causa más frecuente de hipercolesterolemia grave es la hipercolesterolemia familiar homocigota, que afecta a 1 de cada 300.000 personas. Por lo general, la HoFH se hereda codominantemente y es causada por mutaciones bialélicas en el gen que codifica el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), que representa la vía principal para eliminar las partículas de LDL de la sangre. El perfil lipídico típico de HoFH se caracteriza por niveles elevados de LDL-C (hasta 300 mg/dl) con niveles de colesterol total aumentados posteriormente. **Consideraciones finales:** HoFH es una enfermedad excepcionalmente desafiante que trae consigo múltiples presiones de urgencia para tratar, acceso al tratamiento y asesoramiento genético. El tratamiento requiere principalmente cambios en el estilo de vida con dieta y actividad física. La terapia con estatinas e inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) solo es moderadamente efectiva si hay actividad residual del receptor de LDL. Otra terapia comúnmente aplicada es la aféresis de lipoproteínas, sin embargo es una terapia costosa, poco disponible y que, por su dosificación semanal o quincenal, tiene implicaciones en la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Hipercolesterolemia familiar homocigótica, Aterosclerosis, Genética.

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH) é um distúrbio genético raro do metabolismo lipídico que resulta em níveis elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com ou sem elevação concomitante da lipoproteína (a) (Lp(a)) em uma idade muito precoce. O perfil lipídico típico da HoFH é caracterizado por LDL-C elevado (até 300 mg/dL) com subseqüentemente aumento dos níveis de colesterol total (CT) (STEFANUTI C, 2020).

A HoFH é uma doença hereditária autossômica dominante com as 3 principais características de hiper-LDL-colesterolemia, doença arterial coronariana prematura e xantomas de tendão e pele. Pacientes com HoFH têm níveis extremamente altos de LDL-C desde o nascimento, e isso está associado a doença cardiovascular aterosclerótica de início precoce (ASCVD) e doença da válvula aórtica/supra-aórtica. Isso, por sua vez, causa uma série de condições cardíacas potencialmente fatais associadas. Se não tratada, HoFH está associada com ASCVD em uma idade média de 12,5 anos, com média de sobrevivência de apenas 18 anos (STEFANUTI C, 2020; HARADA-SHIBA, et al., 2018).

A prevalência global de HFHo foi estimada em aproximadamente 1:300.000 pessoas. Isso é consideravelmente maior do que as estimativas históricas da década de 1970 de cerca de um caso por milhão de habitantes. A condição surge quando um indivíduo herda duas mutações que codificam defeitos nas proteínas envolvidas no catabolismo do LDL-C. Os genes afetados podem incluir *LDLR*, *LDLRAP1*, *APOB* e *PCSK9* (HUANG CC e CHARNG MJ, 2019; MAHZARI M e ZARIF H, 2021).

O padrão de mutações é extremamente variado, em que os pacientes podem ter um par de mutações correspondentes (homocigotos “verdadeiros” ou “simples”), um par de mutações incompatíveis no mesmo alelo (heterocigotos compostos) ou duas mutações incompatíveis em dois alelos diferentes (duplos heterocigotos). Dentro desses padrões de mutação, há mais variabilidade. O receptor de LDL (LDL-R), a proteína adaptadora do receptor de LDL 1 (LDLRAP1) e a apolipoproteína B (ApoB) são responsáveis por eliminar o LDL-C do plasma, enquanto a proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) é responsável por inibir a reciclagem LDL-R para a superfície celular, direcionando o LDL-R para degradação lisossômica. Portanto, os níveis de LDL-C serão elevados por mutações de perda de função em *LDLR*, *LDLRAP1* e *APOB* e por mutações de ganho de função em *PCSK9*. A gravidade das mutações resulta em ampla variabilidade fenotípica, em que as proteínas afetadas podem ser total ou parcialmente desativadas (STEFANUTI C, 2020; TROMP TR, et al., 2022).

O diagnóstico de HoFH é feito com base em características clínicas e/ou confirmação genética. Na ausência de um teste genético confirmatório, os critérios clínicos que indicam HoFH são um nível de LDL-C não tratado superior a 13 mmol/L (500 mg/dL) ou nível de LDL-C tratado de pelo menos 8 mmol/L (300 mg/dL), juntamente com xantoma cutâneo ou de tendão antes dos 10 anos de idade, ou níveis elevados de LDL-C não tratados consistentes com HF heterozigótica em ambos os pais. Um teste genético pode ser usado para confirmar o diagnóstico; igualmente, a identificação de dois alelos mutantes nos loci dos genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* ou *LDLRAP1* pode ser definitiva para HFHo independentemente dos critérios clínicos (MAHZARI M e ZARIF H, 2021; KOUTSOGIANNI AD, et al., 2022).

Os níveis muito elevados de LDL-C (geralmente 10 vezes os níveis normais) leva a doença cardiovascular grave e progressiva, resultando em eventos cardíacos prematuros com risco de vida, que podem ocorrer na primeira década de vida se a condição não for diagnosticada e tratada. O diagnóstico precoce e o início da terapia hipolipemiante são essenciais para prevenir o desenvolvimento de complicações cardiovasculares. Nesse contexto, torna-se essencial o conhecimento acerca da HoFH. O objetivo do estudo foi analisar as características da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição, epidemiologia e etiologia

As dislipidemias raras abrangem todo um conjunto de distúrbios geneticamente determinados do metabolismo lipídico, que inclui pelo menos 25 doenças monogênicas diferentes causadas por mutações em 23 genes seguindo padrões de herança dominante, codominante ou recessiva. Os fenótipos clínicos associados também variam, embora alguns deles sejam caracterizados por elevação acentuada dos níveis plasmáticos de LDL-C e triglicerídeos totais (TG) (D'ERASMO L, et al., 2021; REESKAMP LF, et al., 2021).

O fenótipo de hipercolesterolemia grave identifica pacientes com elevação dos níveis de LDL-C acima de 310 mg/dL. A causa mais comum de hipercolesterolemia grave é a hipercolesterolemia familiar homozigótica afetando 1 em 300.000 pessoas. Normalmente, a HoFH é herdada de forma codominante e é causada por mutações bialélicas no gene que codifica o receptor de lipoproteína de baixa densidade (*LDLR*), que representa a principal via de remoção de partículas de LDL do sangue.

Menos frequentemente, o fenótipo HoFH é causado por mutações bialélicas em outros dois genes que também regulam a depuração plasmática de LDL: o gene *APOB* e o *PCSK9* gene. A primeira codifica para a apolipoproteína B (apoB), a proteína estrutural da partícula de LDL, enquanto a segunda sintetiza a protease proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 circulatória (*PCSK9*) que é capaz de limitar a reciclagem da membrana LDLR (VELVET AJJ, et al., 2020).

Além disso, a HoFH também pode reconhecer um padrão recessivo de herança, a chamada hipercolesterolemia autossômica recessiva (ARH), que se deve a mutações na proteína adaptadora, *LDLRAP1*. Esta proteína é fundamental para orientar normalmente o LDLR na superfície da célula, bem como para permitir a internalização eficiente do complexo de partículas LDLR-LDL.

Independentemente do mecanismo, o fenótipo da HoFH é caracterizado por uma remoção seriamente prejudicada de partículas de LDL que se acumulam maciçamente no plasma, levando a uma elevação acentuada de LDL-C e aceleração dos processos de aterosclerose (SANTOS RD, et al., 2020; D'ERASMO L, et al., 2021).

A interrupção na depuração do LDL da circulação produz elevações acentuadas no colesterol LDL na corrente sanguínea, o que facilita a deposição de colesterol na pele, tendões e artérias em todo o corpo. Dependendo da gravidade da função LDLR prejudicada, eventos de doença cardiovascular aterosclerótica foram relatados em crianças pequenas e abrangem o espectro de estenose da válvula aórtica supraavalar, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica (ROSENSON RS, 2022; TROMP TR, et al., 2022).

Quadro clínico e diagnóstico

Devido aos níveis plasmáticos excessivamente elevados de LDL-C na HF homozigótica, os depósitos de colesterol são comuns nos tendões (xantomias) e nas pálpebras (xantelasmas) e geralmente aparecem por volta de um ano de idade. Os xantomias cutâneos característicos que se desenvolveram desde a infância são achados físicos sugestivos de HFHo. Os xantomias tendinosos são mais comuns nos tendões de Aquiles e no dorso das mãos, mas podem ocorrer em outros locais, mas não são aparentes durante a infância e aparecem gradualmente por volta da puberdade. Os xantomias tuberosos ocorrem tipicamente sobre as superfícies extensoras, como joelho e cotovelo. Xantomias planares podem ocorrer nas palmas das mãos e solas dos pés e geralmente são dolorosos. Os xantomias podem ser reprimidos ou regredidos com um tratamento hipolipemiante agressivo contínuo. Os xantelasmas são placas amarelas, macias e cheias de colesterol que geralmente aparecem na face medial das pálpebras. Indivíduos com HoHF podem desenvolver arco corneano (anel opaco branco, cinza ou azul na margem da córnea como resultado da deposição de colesterol) em idade mais jovem do que aqueles sem HF (ISHIGAKI Y, et al., 2019; NOHARA A, et al., 2021).

Angina ou infarto do miocárdio desde a infância, bem como supra-avalvar aórtica e/ou estenose valvular são frequentemente observados na HoFH, podendo se tornar a principal causa de morte em pacientes. Mesmo com tratamento substancialmente eficaz, a aterosclerose sistêmica, com manifestações como aneurismas da aorta, doença arterial periférica e doença cerebrovascular, desenvolve-se com o envelhecimento. Tratamentos agressivos para redução do LDL devem ser iniciados o mais jovem possível para prevenir essas complicações ateroscleróticas (NOHARA A, et al., 2021; CHEMELLO K, et al., 2021).

Os critérios aceitos para o diagnóstico de HFHo incluem 1 dos seguintes: 1) mutações confirmadas em 2 dos mesmos genes da via reguladora do LDLR (verdadeiros homozigotos); 2) uma combinação de 2 mutações diferentes em 1 dos genes causadores da doença (heterozigotos compostos); e 3) colesterol total não tratado > 500 mg/dL na infância e ambos os pais com níveis de colesterol total \geq 250 mg/dL ou xantoma cutâneo antes dos 10 anos de idade (ROSENSON RS, 2022). Conhecer a base genética do paciente pode ter implicações para o tratamento porque as terapias que regulam positivamente a via do receptor de LDL (estatinas e PCSK9i) são pouco eficazes em pacientes portadores de dois alelos nulos de *LDLR*. Além disso, a triagem genética pode revelar variantes em outros genes além daqueles que causam hipercolesterolemia familiar, como *ABCG5* e *ABCG8* (causando sitosterolemia), *LIPA* (causando deficiência de lipase ácida lisossômica) ou *CYP27A1* (causando xantomatose cerebrotendínea), que requerem uma abordagem terapêutica diferente. É importante perceber que a análise genética pode não estar disponível para todos os pacientes e a ausência de confirmação genética não deve atrasar o tratamento (TROMP TR e CUCHEL M, 2022).

Uma vez que um probando HoFH foi identificado, os médicos em muitos países encorajam a triagem em cascata da família imediata para identificar quaisquer outros pacientes em risco. Nesse esquema, os parentes de primeiro, segundo e terceiro grau, afetados ou não, geralmente passam por testes genéticos completos, pois teriam logicamente 50%, 25% e 12,5% de possibilidades respectivas de herdar a mutação na ausência de consanguinidade. Com consanguinidade, os riscos de herdar a mutação podem ser maiores (MAHZARI M e ZARIF H, 2021).

Um diagnóstico diferencial deve ser feito usando níveis elevados de LDL-C e xantomias proeminentes. O LDL-C com colesterol total >1.000 mg/dL pode estar elevado por hipercolesterolemia secundária, como hipotireoidismo ou síndrome nefrótica. Condições associadas com hipercolesterolemia secundária, como hipotireoidismo, geralmente não causam hipercolesterolemia tão grave. Raramente, a lipoproteína X devido à obstrução biliar pode apresentar níveis de colesterol total > 1.000 mg/dL. A sitosterolemia, causada pelas mutações do gene *ABCG5/ABCG8* do transportador de cassete de ligação ao ATP (*ABCG5/ABCG8*), às vezes exibe elevação do LDL-C e xantomias cutâneos comparáveis à HoFH durante o estágio de amamentação. Embora a elevação do LDL-C e os xantomias cutâneos diminuam após o desmame da amamentação, níveis elevados de esteróis vegetais plasmáticos (incluindo sitosterol) persistem nesses pacientes. Existe também a xantomatose cerebrotendinosa (CTX), uma doença autossômica recessiva

causada por mutações no gene da esterol 27-hidroxilase (CYP27A), que se caracteriza por xantomatose proeminente no tendão e no cérebro e, às vezes, acompanhada de sintomas do sistema nervoso central (retardo mental, comprometimento cognitivo, ou ataxia motora). A CTX é clinicamente diagnosticada por níveis plasmáticos elevados de colestanol. Um diagnóstico diferencial deve ser feito com cuidado porque essas doenças requerem abordagens terapêuticas específicas (YOUNG L, et al., 2022; NOHARA A, et al., 2021).

Tratamento

Após o diagnóstico, os pacientes com HoFH devem ser imediatamente encaminhados a um especialista em lipídios para tratamento, de preferência em um ambiente de atendimento interdisciplinar. O tratamento começa no momento do diagnóstico, preferencialmente no início da infância. Além da redução do LDL, devem ser planejadas estratégias terapêuticas específicas para prevenir o desenvolvimento de ASCVD em casos individuais. A complicação do tratamento é a própria natureza do metabolismo do colesterol. Os mesmos defeitos genéticos da função do receptor de LDL que causam a elevação do plasma de LDL também podem afetar a eficácia do tratamento, se o tratamento exigir a função do receptor de LDL como parte de sua via terapêutica (GIDDING SS, 2017; TROMP TR, et al., 2022; NOHARA A, et al., 2021; TROMP TR e CUCHEL M, 2022; BAJAJ A e CUCHEL M, 2022).

Os médicos devem estar cientes da carga psicológica potencial relacionada ao tratamento e às consequências da HoFH e considerar o apoio psicossocial adaptado às necessidades específicas do paciente. Essas intervenções também são parte integrante das estratégias para ajudar a manter a adesão às terapias necessárias ao longo da vida. Os pacientes, bem como suas famílias, serão sobrecarregados por várias fontes de estresse, como ansiedade sobre o prognóstico, preocupação com a hereditariedade e custos dos tratamentos. Informações de suporte devem ser fornecidas, incluindo opções terapêuticas disponíveis e aconselhamento genético (NOHARA A, et al., 2021; TROMP TR e CUCHEL M, 2022).

A modificação do estilo de vida obtida por meio de uma dieta com baixo teor de gordura saturada, restrição calórica em indivíduos com sobrepeso e exercícios que não provocam sintomas isquêmicos no paciente é a pedra angular do tratamento. No entanto, abordagens farmacológicas e não farmacológicas são necessárias para reduzir agressivamente o colesterol LDL em esforços para retardar o início de eventos cardiovasculares que ocorrem no início da vida e repetidamente ao longo da vida de pacientes com HoFH (ROSENSON RS, 2022; BAJAJ A e CUCHEL M, 2022).

Os níveis de LDL-C durante o tratamento demonstraram ser o melhor preditor de sobrevida e quanto mais cedo o início do tratamento, menores as consequências cardiovasculares. Uma redução $\geq 50\%$ no LDL-C desde o início foi identificada e recomendada como uma meta de tratamento clinicamente significativa na HoFH. No entanto, devido à atividade ausente ou defeituosa do receptor de LDL, a maioria dos indivíduos com HoFH são resistentes às terapias convencionais que levam à eliminação do LDL-C pela regulação positiva dos receptores de LDL. A resposta à terapia hipolipemiante convencional é determinada pela atividade residual do receptor de LDL. Pacientes com $< 2\%$ de atividade do receptor de LDL, ou seja, aqueles com variantes nulas de LDLR (homozigotos simples ou heterozigotos compostos), não pode responder ao LLT convencional, incluindo estatinas, ezetimiba e inibidores de PCSK9. Por outro lado, pacientes com mutações defeituosas no *LDLR* podem ter algum grau de resposta a esses agentes. Portanto, apesar dos fenótipos semelhantes, os pacientes podem ter respostas completamente diferentes ao tratamento convencional. Mesmo que haja atividade do receptor de LDL, a redução do LDL-C proporcionada por essas terapias não é adequada para atingir as metas de LDL, pois esses pacientes requerem imensas reduções nos níveis de LDL-C (KAYIKCIOGLU M e TOKZGONOGLU L, 2022; AILNOURI F e SANTOS RD, 2022).

As terapias convencionais de redução do colesterol com eficácia comprovada na prevenção de eventos cardiovasculares ateroscleróticos como as estatinas e inibidores da proproteína convertase subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) como inclisiran, evinacumab, alirocumabe e evolocumab, são modestamente eficazes apenas se houver receptor de LDL residual atividade. A PCSK9 medeia a degradação do LDL-R e, assim,

promove a depuração do LDL-C do sangue. Mutações de perda de função em PCSK9 são protetoras para doença cardíaca coronária (CHD). Portanto, a inibição de PCSK9 tem sido explorada como uma opção terapêutica para HF, incluindo HoFH. No entanto, embora a inibição de PCSK9 tenha mostrado resultados positivos para pacientes com HF heterozigótica (MAHZARI M e ZARIF H, 2021; ROSENSON RS, 2022; BLOM DJ, et al., 2020).

O tratamento com Alirocumabe resultou em reduções significativas e clinicamente significativas no LDL-C em pacientes com HoFH, bem como reduções significativas em outros parâmetros lipídicos e de lipoproteínas. O alirocumab foi geralmente bem tolerado, sem diferenças clinicamente significativas entre os grupos de alirocumab e placebo no que diz respeito aos resultados de segurança. O Evolocumab outro anticorpo monoclonal totalmente humano direcionado contra PCSK9 e promove a reciclagem de LDLR na superfície das células (KRZEMINSKA J, et al., 2022; BANSAL S, et al., 2021).

A Lomitapida, é um inibidor da proteína de transferência de triglicerídeos microsossomais (MTP) lomitapida, inibindo o MTP ela ocasiona a redução da produção de apolipoproteína B. Por sua vez, isso reduz os níveis circulantes de LDL-C de maneira independente do LDL-R. Portanto, a lomitapida tem potencial para eficácia em situações clínicas como a HFHo, em que a função do LDL-R está gravemente diminuída. Os eventos adversos com lomitapida estão centrados em seu modo de ação, pelo qual os lipídios são retidos no trato gastrointestinal e incluem diarreia, náusea, dispepsia e vômito. Em geral, os eventos adversos gastrointestinais associados à lomitapida são leves, transitórios e podem ser controlados se as restrições dietéticas forem seguidas. Os pacientes que recebem lomitapida são aconselhados a fazer uma dieta na qual menos de 20% da energia seja derivada da gordura. Há também uma terapia aprovada que está passando por um estudo de fase 3 (ácido bempedóico) reduzem o colesterol LDL principalmente pela regulação positiva da atividade do LDLR. Em pacientes com HoFH, a redução do colesterol LDL com alirocumab 150 mg por via subcutânea a cada 14 dias reduziu o colesterol LDL em uma média de 31,0% em um estudo (JERAJ N, et al., 2021; MAHZARI M e ZARIF H, 2021; ROSENSON RS, 2022; BAJAJ A e CUCHEL M, 2022; KUEHN BM, 2021).

As metas para os níveis de LDL-C na HFHo foram definidas pela European Atherosclerosis Society (EAS). Nas diretrizes de 2014 específicas para HoFH, Cuchel et al. sugeriram um alvo de LDL-C inferior a 1,8 mmol/L (70 mg/dL em adultos com doença cardiovascular aterosclerótica, ASCVD) e inferior a 3,5 mmol/L (135 mg/dL) em crianças. Em 2019, a orientação geral para pacientes com HF em risco de eventos CV foi revisada para estabelecer metas abaixo de 1,4 mmol/L (55 mg/dL). Essas metas rigorosas requerem tratamento imediato e eficaz para evitar as consequências clínicas dos níveis elevados de LDL-C (MAHZARI M e ZARIF H, 2021; TROMP TR, et al., 2022; KAYIKCIOGLU M e TOKZGONOGLU L, 2022).

Outra terapia comumente aplicada em pacientes com HFHo é a aférese de lipoproteínas (AL). A remoção extracorpórea de lipídios do sangue é uma estratégia aguda eficaz para diminuir o LDL-C. AL semanal ou quinzenal tem sido associado a resultados positivos para pacientes com HoFH e se estabeleceu como um dos pilares da terapia. No entanto, os pacientes são expostos a altos níveis de LDL-C entre as sessões de LA como resultado da rápida recuperação do LDL-C nos dias intermediários entre as sessões. Dados da Noruega e do registro CHAIN mostraram que as manifestações cardiovasculares de HoFH como ASCVD grave e doença valvar aórtica progridem apesar da aplicação de AL. No entanto, a natureza cara, semi-invasiva e demorada da aférese causa diminuição da qualidade de vida, aumento do risco de depressão e deterioração do estado mental, levando a alta recusa e baixa adesão. As sessões de AL são caras para entregar e não estão disponíveis universalmente. Além disso, os pacientes com HoFH raramente atingem níveis aceitáveis de LDL-C, encontram efeitos adversos de medicamentos e intervenções e experimentam diminuição da qualidade de vida (VUORIO A, et al., 2019; AL DUBAYEE M, et al., 2022; MULDER JWCM, et al., 2022).

Em termos de cura médica para a HoFH, não existe nenhuma, mas como a funcionalidade prejudicada da via metabólica do LDL-C afeta principalmente o fígado, o transplante de fígado já foi visto como uma estratégia terapêutica bem-sucedida com a perspectiva teórica de fornecer cura durável e de longo prazo redução nos níveis de LDL-C sem intervenção terapêutica adicional. A premissa do transplante de fígado é

que o LDL-R disfuncional do hospedeiro é substituído pelo LDL-R funcional do doador, permitindo assim a eliminação do excesso de colesterol do sangue. No entanto, as diretrizes de HoFH da European Atherosclerosis Society (EAS) reconhecem que esta opção de tratamento tem desvantagens óbvias devido à escassez de doadores, alto risco de complicações cirúrgicas pós-transplante e mortalidade, e a necessidade de aplicação de terapia imunossupressora ao longo da vida. A mesma terapia imunossupressora está associada à dislipidemia induzida por drogas (AL DUBAYEE M, et al., 2022; MAHZARI M e ZARIF H, 2021; ISHIGAKI Y, et al., 2019; QIU HR, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HoFH é uma doença desafiadora única que traz consigo as múltiplas pressões de urgência para tratar, acesso ao tratamento e aconselhamento genético. O tratamento requer primariamente mudança de estilo de vida com dieta e atividade física. A terapêutica com estatinas e inibidores da proproteína convertase subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) são modestamente eficazes apenas se houver receptor de LDL residual atividade. Outra terapia comumente aplicada é a aférese de lipoproteínas, entretanto é uma terapêutica cara, pouco disponível e que por sua posologia semanal ou quinzenal causa implicações na qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

1. AL DUBAYEE M, et al. Is Liver Transplant Curative in Homozygous Familial Hypercholesterolemia? A Review of Nine Global Cases. *Adv Ther*, 2022; 39(6): 3042-3057.
2. AILNOURI F e SANTOS RD. New Trends and Therapies for Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med*, 2022; 11(22): 6638.
3. BAJAJ A e CUCHEL M. Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2022; 29(8): 1125-1135.
4. BANSAL S, et al. Evolocumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia in India. *J Clin Lipidol*, 2021; 15(6): 814-821.
5. BLOM DJ, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2020; 76(2): 131-142.
6. CHEMELLO K, et al. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*, 2021; 62: 100062.
7. D'ERASMO L, et al. Rare Treatments for Rare Dyslipidemias: New Perspectives in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) and Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). *Curr Atheroscler Rep*, 2021; 23(11): 65.
8. GIDDING SS. Managing Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 70(9): 1171-1172.
9. HARADA-SHIBA, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb*, 2018; 25(8): 751-770.
10. HUANG CC e CHARNG MJ. Clinical Evaluation Of Evolocumab For The Treatment Of Homozygous Familial Hypercholesterolemia In Chinese Patients. *Ther Clin Risk Manag*, 2019; 15: 1209-1216.
11. ISHIGAKI Y, et al. Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2019; 26(2): 121-127.
12. JERAJ N, et al. Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia With Evinacumab. *CJC Open*, 2021; 4(3): 347-349.
13. KAYIKCIOGLU M e TOKZGONOGLU L. Current Treatment Options in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022; 16(1): 64.
14. KOUTSOGIANNI AD, et al. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein(a): A Gordian Knot in Cardiovascular Prevention. *Metabolites*, 2022; 12(11): 1065.
15. KRZEMINSKA J, et al. Management of Familial Hypercholesterolemia with Special Emphasis on Evinacumab. *Biomedicines*, 2022; 10(12): 3273.
16. KUEHN BM. Evinacumab Approval Adds a New Option for Homozygous Familial Hypercholesterolemia With a Hefty Price Tag. *Circulation*, 2021; 143(25): 2494-2496.

17. MAHZARI M e ZARIF H. Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) in Saudi Arabia and Two Cases of Lomitapide Use in a Real-World Setting. *Adv Ther*, 2021; 38(5): 2159-2169.
18. MULDER JWCM, et al. Quality of life and coping in Dutch homozygous familial hypercholesterolemia patients: A qualitative study. *Atherosclerosis*, 2022; 348: 75-81.
19. NOHARA A, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2021; 28(7): 665-678.
20. QIU HR, et al. Perioperative Management and Clinical Outcomes of Liver Transplantation for Children with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Medicina (Kaunas)*, 2022; 58(10): 1430.
21. REESKAMP LF, et al. Marked plaque regression in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2021; 327: 13-17.
22. ROSENSON RS. Evidence-Based, Mechanistic Approach to the Management of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JACC Case Rep*, 2022; 4(20): 1331-1334.
23. SANTOS RD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2020; 75(6): 565-574.
24. STEFANUTI C. Lomitapide-a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*, 2020; 22(8): 38.
25. TROMP TR, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet*, 2022; 399(10326): 719-728.
26. TROMP TR e CUCHEL M. New algorithms for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*, 2022; 33(6): 326-335.
27. VELVET AJJ, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia with an update on cholesterol management. *Oxf Med Case Reports*, 2020; 2020(9): 072.
28. VUORIO A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019; 2019(11): CD006401.
29. YOUNG L, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Luck Meets Opportunity Meets Knowledge. *JACC Case Rep*, 2022; 4(23): 101666.