

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA: LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO COMBINADO

Irene Martín Pérez. R3 Endocrinología y Nutrición
Jose María Donate Legaz. Endocrinología Pediátrica.
Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena.

INDICE



Caso clínico



Diagnóstico clínico



Diagnóstico genético



Tratamiento: Una línea en el tiempo



Conclusiones

**Paciente de 6 años y 10 meses
de edad**

Hallazgo casual en analítica
preoperatoria por exotropía
intermitente

ANALÍTICA

Colesterol total: 805mg/dL

LDL: 703mg/dL

HDL: 69mg/dL

TAG: 168mg/dL

Apo A: 91mg/dL

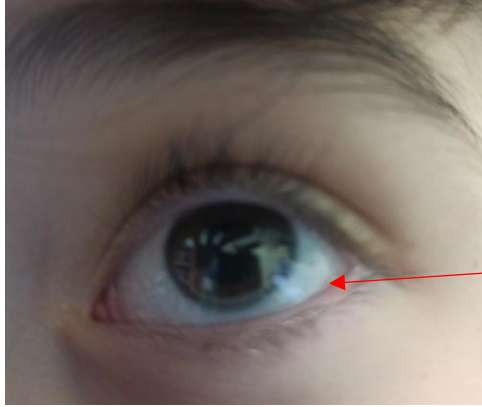
Apo B: 384mg/dL

Apo B/ Apo A: 4,2mg/dL



Imagen creada con inteligencia artificial

CASO CLÍNICO: EXPLORACIÓN FÍSICA



Arco Corneal



Xantomas eruptivos codos



Imagen creada con inteligencia artificial

Rule out secondary causes: nephrotic syndrome,
primary biliary cirrhosis, untreated hypothyroidism,
anorexia, medications



Xantomas eruptivos rodillas

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA

Presencia de niveles plasmático LDL > 500mg/dl, xantomas extenso y enfermedad cardiovascular arteriosclerótica prematura y progresiva.

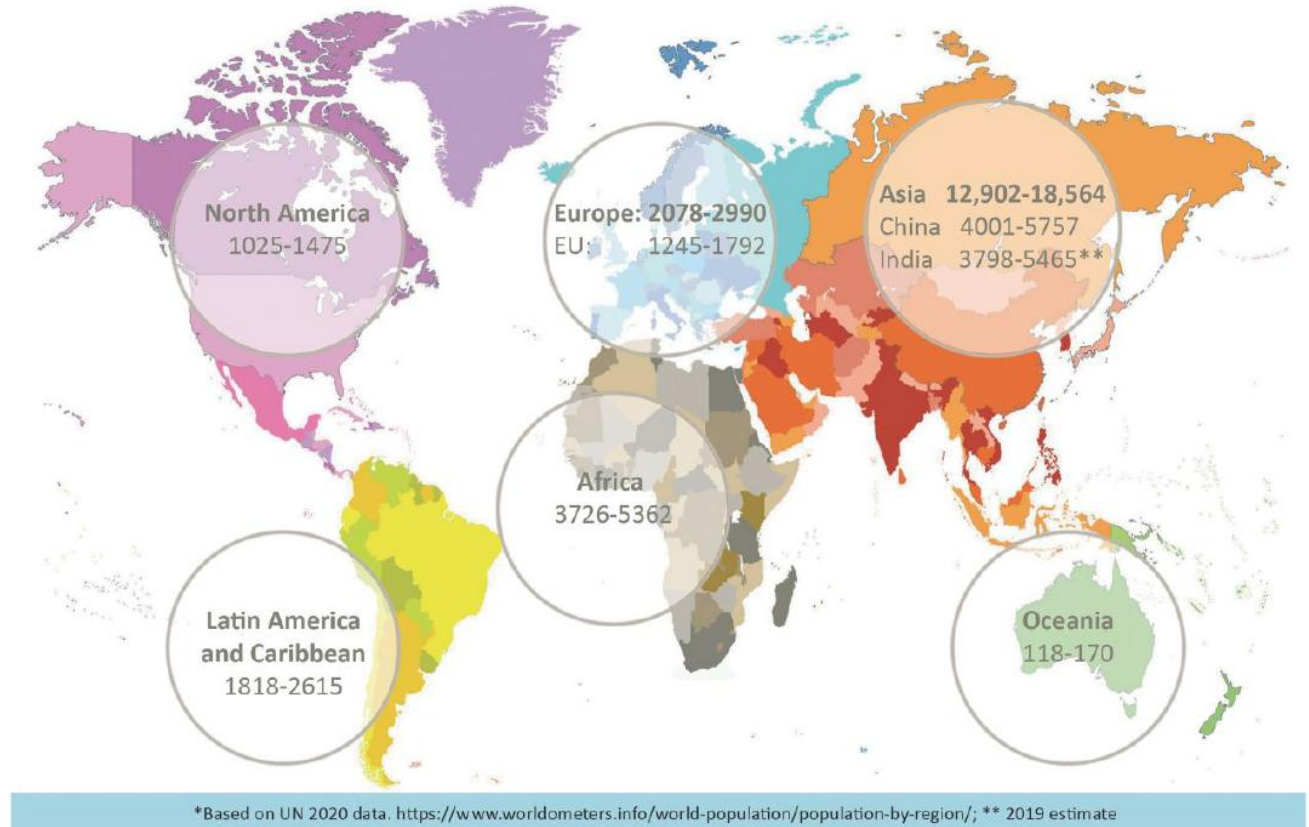
Arteriosclerosis sintomática antes de los 20 años y fallecimiento antes de los 30 años

Causa: Mutación en los 2 alelos del gen del receptor LDL (LDLR).

Otros: Mutaciones en el gen APOB , PCSK9, LDLRAP1

Prevalencia: 1/200.000-300.000 pacientes

Diagnóstico: Clínico +/- Genético



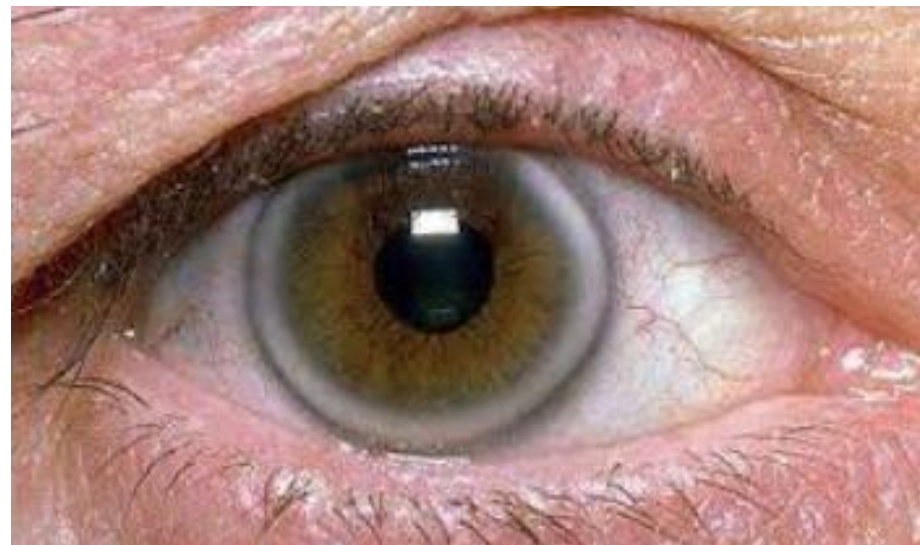
DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Niveles de colesterol LDL **>400mg/Dl sin tratamiento** o **>300mg/Dl en tratamiento** hipolipemiante convencional (estatina + ezetimiba)*

+

Aparición de xantomas cutaneos o tendinosos antes de los 10 años

Niveles elevados de LDL sin tratamiento en ambos progenitores, compatibles con HFHe



* Niveles sólo indicativos, niveles más bajos (especialmente en niños o en paciente tratados) no debería excluir HFHo

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Se pueden encontrar niveles de cLDL sin tratamiento < 400 mg/dl en la HFHo genéticamente confirmada

Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome

Barbara Sjouke¹, D. Meeike Kusters¹, Iris Kindt², Joost Besseling¹, Joep C. Defesche³, Eric J.G. Sijbrands⁴, Jeanine E. Roeters van Lennep⁴, Anton F.H. Stalenhoef⁵, Albert Wiegman⁶, Jacqueline de Graaf⁵, Sigrid W. Fouchier³, John J.P. Kastelein^{1,7*}, and G. Kees Hovingh^{1,7*}

Pacientes con HFHo con diagnóstico genético confirmado en tratamiento hipolipemiante, presentaban niveles basales de cLDL ~ 150 mg/dl



Pacientes con concentraciones de cLDL **superiores a 200 mg/dl** tras tratamiento con estatinas potentes a dosis altas o tratamiento combinado se debe descartar genéticamente HFHo, sobre todo si existe hipercolesterolemia en ambos progenitores.

0214-9168/© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO: SCREENING

Guías europeas recomiendan:

< 2 años si existen antecedentes familiares de eventos cardiovasculares a una temprana edad o hipercolesterolemia.

Screening universal en la edad comprendida entre los 5-11 años.



Guías europeas recomiendan:

Criterios Fistera (heterocigota) (>6 puntos)

Criterios de la Red Holandesa de Clínicas de Lípidos para la Hipercolesterolemia Familiar (HF) (> 8 puntos)

Imágenes creadas con inteligencia artificial

DIAGNÓSTICO CLÍNICO: SCREENING

2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance

Marina Cuchel ^{1†}, Frederick J. Raal ^{2†}, Robert A. Hegele ^{3†}, Khalid Al-Rasadi ⁴, Marcello Arca ⁵, Maurizio Averna ^{6,7}, Eric Bruckert⁸, Tomas Freiburger ⁹, Daniel Gaudet ¹⁰, Mariko Harada-Shiba ¹¹, Lisa C. Hudgins¹², Meral Kayikcioglu ¹³, Luis Masana ¹⁴, Klaus G. Parhofer ¹⁵, Jeanine E. Roeters van Lennep ¹⁶, Raul D. Santos ^{17,18}, Erik S.G. Stroes ¹⁹, Gerald F. Watts²⁰, Albert Wiegman ²¹, Jane K. Stock²², Lale S. Tokgözoğlu²³, Alberico L. Catapano ²⁴, and Kausik K. Ray ²⁵

SCREENING NEONATAL

- Se conoce que ambos progenitores presentan hipercolesterolemia familiar heterocigota
- Hipercolesterolemia en ambos progenitores, aunque no presenten confirmación diagnóstica de HfHe
- Regiones con alta prevalencia



Screening cascada reversa

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

FORMA AUTOSÓMICA SEMIDOMINANTE

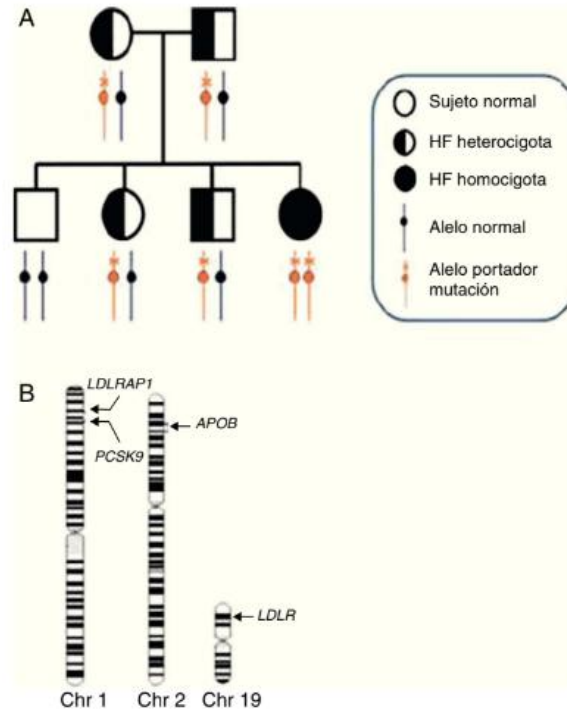
Gen LDLR (Pérdida de función)
85-90%

Gen ApoB (Defecto unión receptor) 5-10%

Gen PCSK9 (Ganancia de función) 1-3%

Receptor negativo (Actividad residual $< 2\%$)

Receptor defectuoso (Actividad residual 2-25%)



FORMA AUTOSÓMICA RECESIVA

Gen LDLRAP1 (Pérdida de función) $< 1\%$

VARIABILIDAD MUTACIÓN GENÉTICA

Mutaciones bi-alélicas monogénicas:

- Misma mutación (Homocigoto verdadero)
- Diferente mutación (Heterocigoto compuesto)

Mutaciones bi-alélicas digénica

Mutaciones en diferentes genes (Doble heterocigoto)

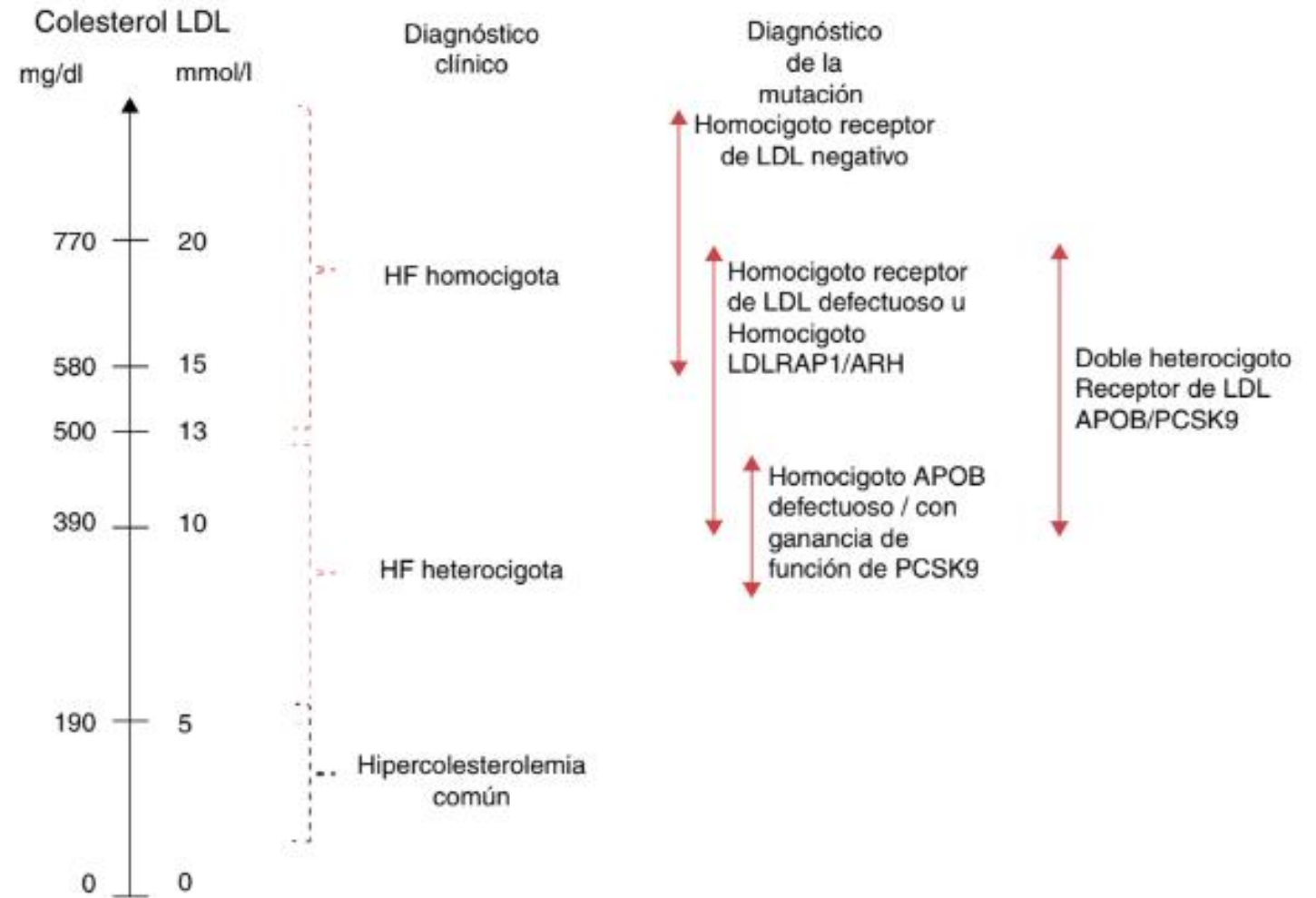
DIAGNÓSTICO GENÉTICO: DEL GENOTIPO A FENOTIPO

La variante homocigota “receptor negativo” de la mutación del gen LDLR presenta los niveles más extremos de LDL y presenta una respuesta atenuada a intervenciones farmacológicas

Pacientes con solo una variante patogénica identificada o en la que no se encuentran genes causantes (variantes de significado incierto...etc)

En caso de discordancia, prevalece el fenotipo para el diagnóstico de HfHo

El diagnóstico de HfHo es clínico **y/o** genético, ya que la expresividad fenotípica es variable y en algunos pacientes sigue siendo difícil la confirmación genética



DIAGNÓSTICO: NUESTRO CASO CLÍNICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Perfil lipídico: ColT 805mg/Dl, **LDL: 703mg/Dl**
- Clínica: Xantomas eruptivo en codos y rodillas. Arco corneal
- Antecedentes familiares:
 - Padre: Hipercolesterolemia COL máximo 300 mg/dl. Dx 30 años (Simvastatina 40mg)
 - Madre: Hipercolesterolemia COL máximo 400 mg/dl. Dx 12 años (Atorvastatina 20 mg+ ezetimiba 10 mg)

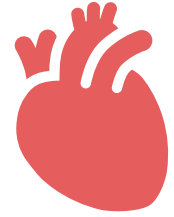
DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Mutación en **heterocigosis compuesta para el gen LDLR**
(mutación null + mutación defectuosa)



Imagen creada con inteligencia artificial

CRIBADO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR



Arteriosclerosis acelerada que afecta a la raíz aórtica y daña el ostium y las arterias coronarias

Otras áreas: Carótida, aorta descendente, arterias ileofemorales y renal

ELECCIÓN

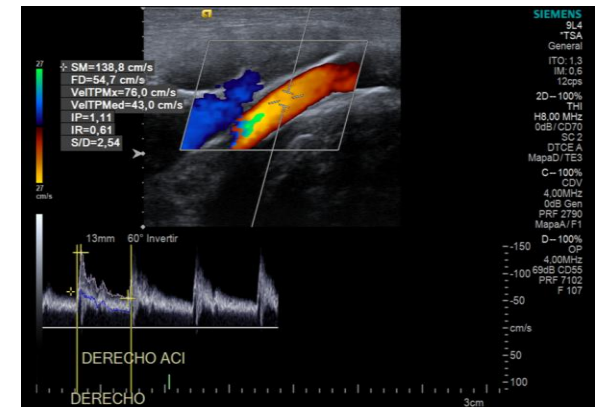
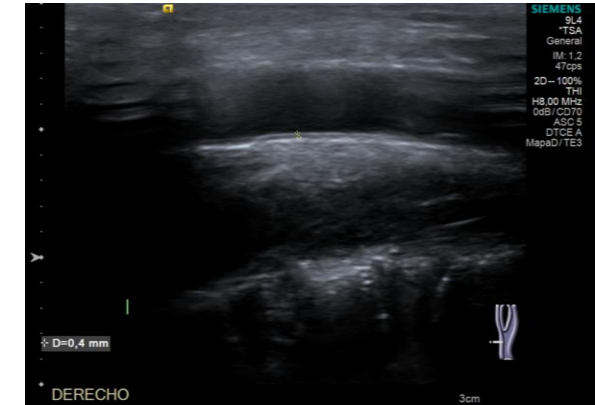
Ecografía Doppler (cardiaca y troncos supraortic), al diagnóstico y anual

Angio-TC (si está disponible) al menos 1 vez

- Alternativas: RMN o ecocardiograma transesofágico

Calcio coronario (No indicado)

Angiografía coronaria solo en paciente sintomáticos



TRATAMIENTO: OBJETIVO DE TRATAMIENTO

Niveles elevados de cLDL será la indicación de iniciar tratamiento hipolipemiante, no una genética positiva

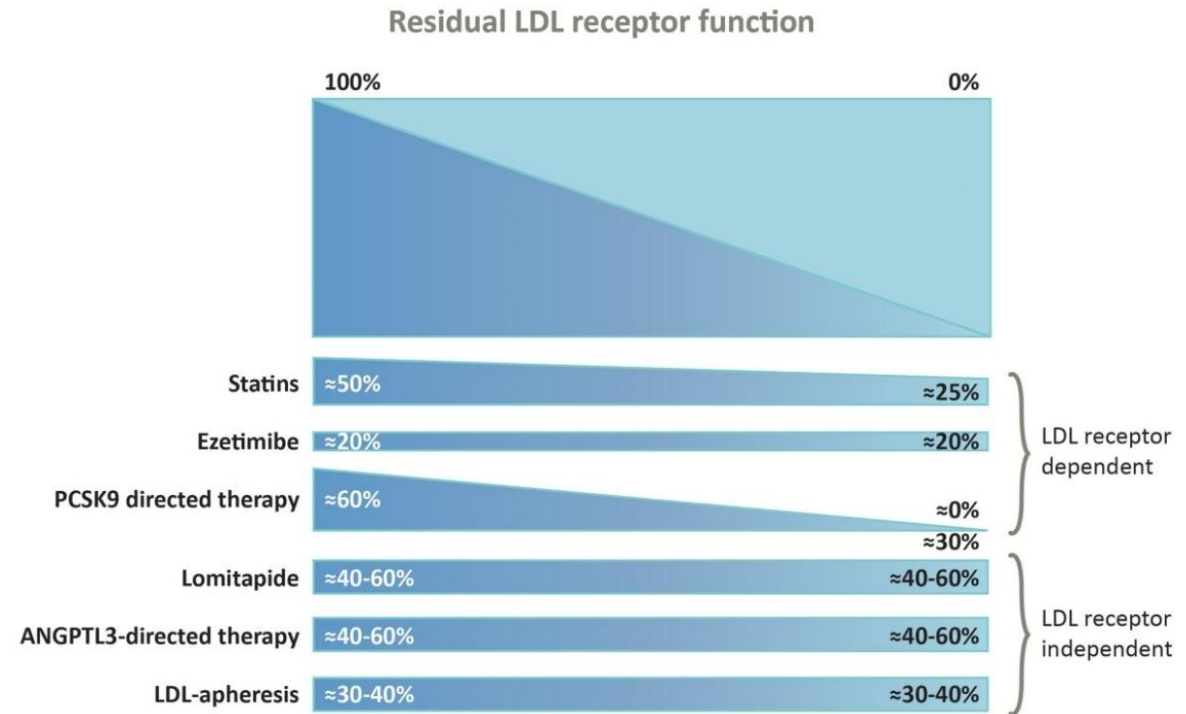
ADULTOS

- Alto RCV (<70mg/dl): Si no asocian ningún otro FRCV
- Muy alto RCV (<50mg/dl): Si asocian FRCV (DM, LpA elevada...etc)

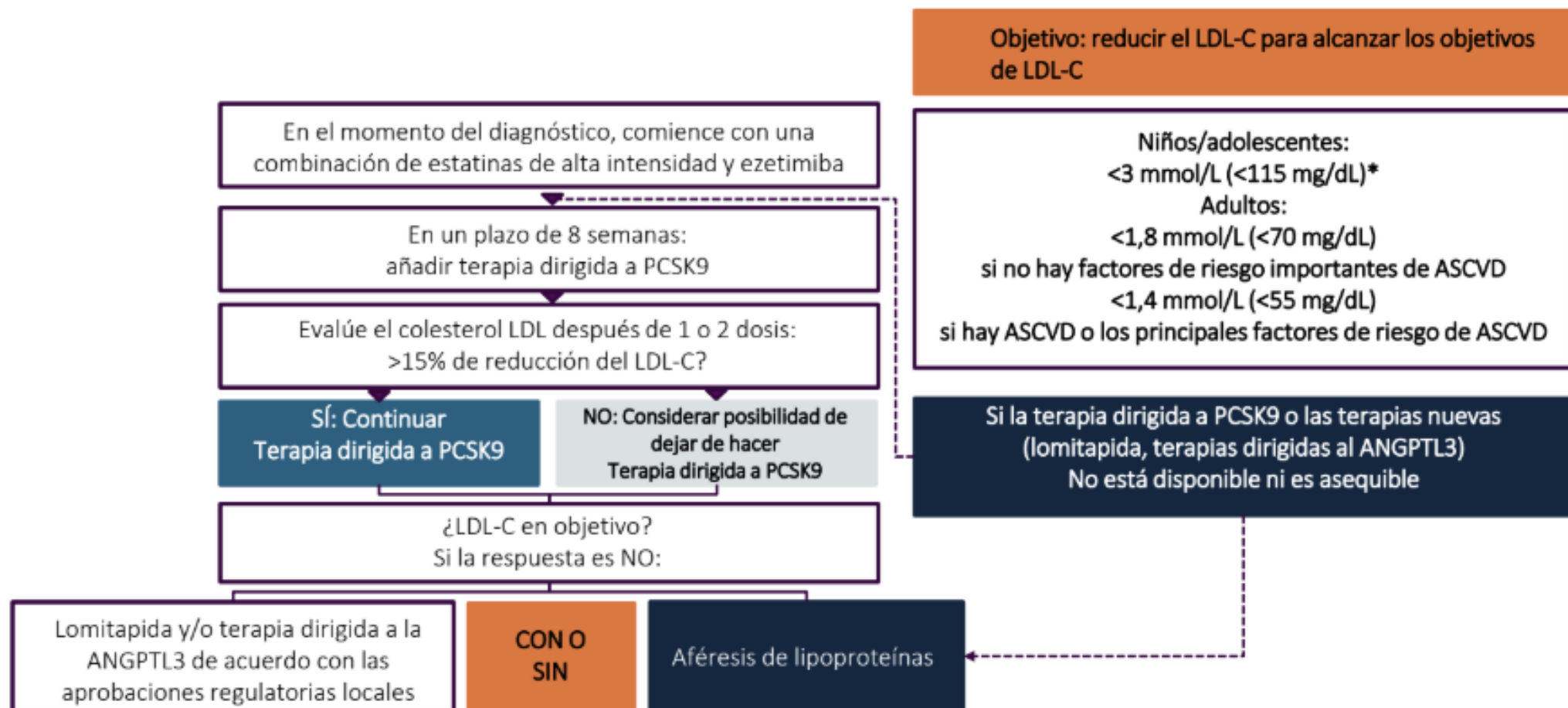
¡Sólo el 12% de los adultos consigue niveles objetivo!

NIÑOS

- Nivel objetivo < 115mg/dl en aquellos con tratamiento iniciado antes de los 18 y sin FRCV o eventos asociados. Sino el objetivo sería más bajo



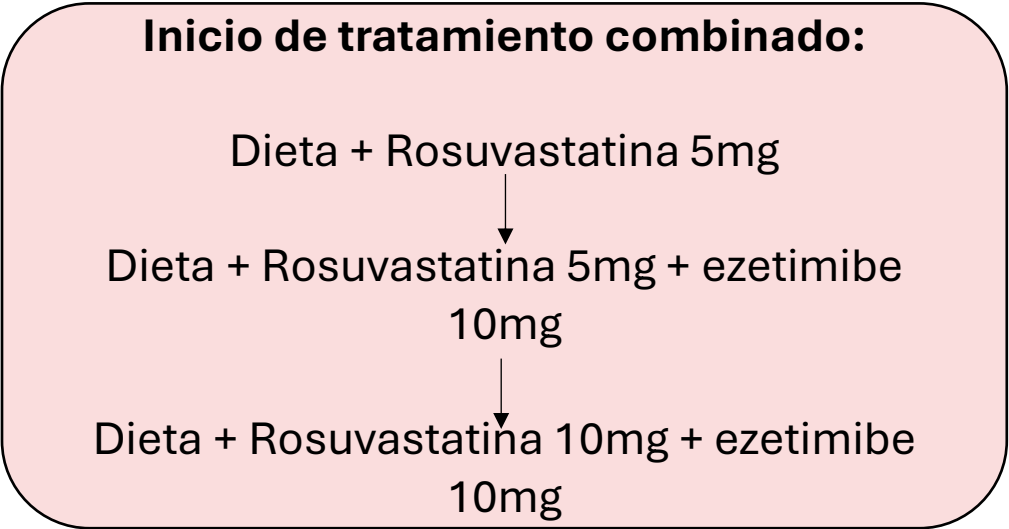
Tratamiento de la HFHo (bialélica): recomendaciones de la declaración de consenso de la EAS de 2023



Adaptado de Cuchel M et al. Eur Heart J 2023; 44:2277–91

* Los objetivos más bajos pueden requerir imágenes. El trasplante hepático puede tener un papel en pacientes con HoFH que están gravemente afectados por la enfermedad refractaria a las opciones de tratamiento anteriores o cuando estas opciones no están disponibles o no son asequibles. ANGPTL3, proteína 3 similar a la angiopoyetina; ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; EAS, Sociedad Europea de Aterosclerosis; HoFH: hipercolesterolemia familiar homocigótica; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO



Tratamiento	LDL	%	HDL	%	TAG	%
Inicial	703		69		168	
Dieta	630	-10	26	-62	102	-39
Rosuvastatina 5mg	552	-21	31	-55	44	-73
Rosuvastatina 5 mg Ezetimiba 10 mg	592	-15	33	-52	127	-24
Rosuvastatina 10 mg Ezetimiba 10 mg	506	-28	33	-52	82	-48



7 años
LDL 703mg/dl

TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO

Inicio de tratamiento combinado:

- Dieta + Rosuvastatina 5mg
- Dieta + Rosuvastatina 5mg + ezetimibe 10mg
- Dieta + Rosuvastatina 10mg + ezetimibe 10mg

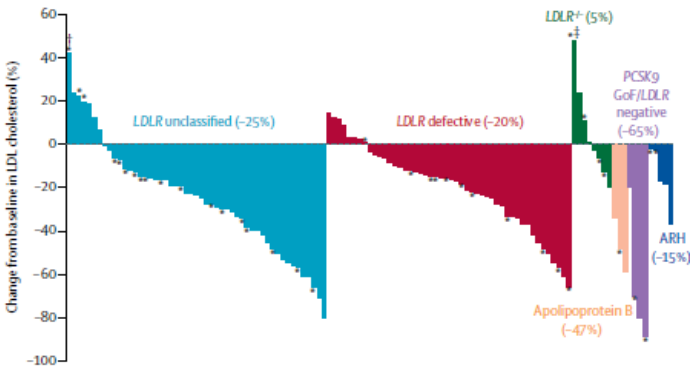
7 años
LDL 703mg/dl

7 años y 6 meses
LDL 506mg/dl

Inicio de evolocumab (iPCSK9):

Asociación de evolocumab
420mg/mes junto a tratamiento
combinado

Se consigue una reducción del
22% de LDL, pero no se logra llegar
a objetivos

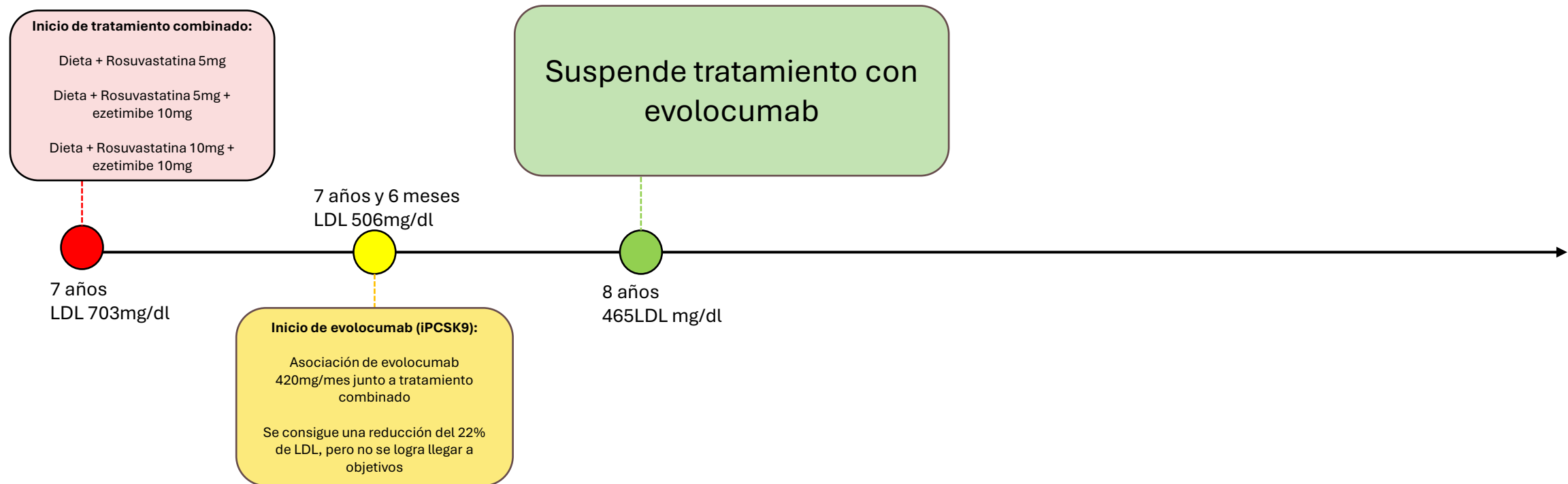


Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study

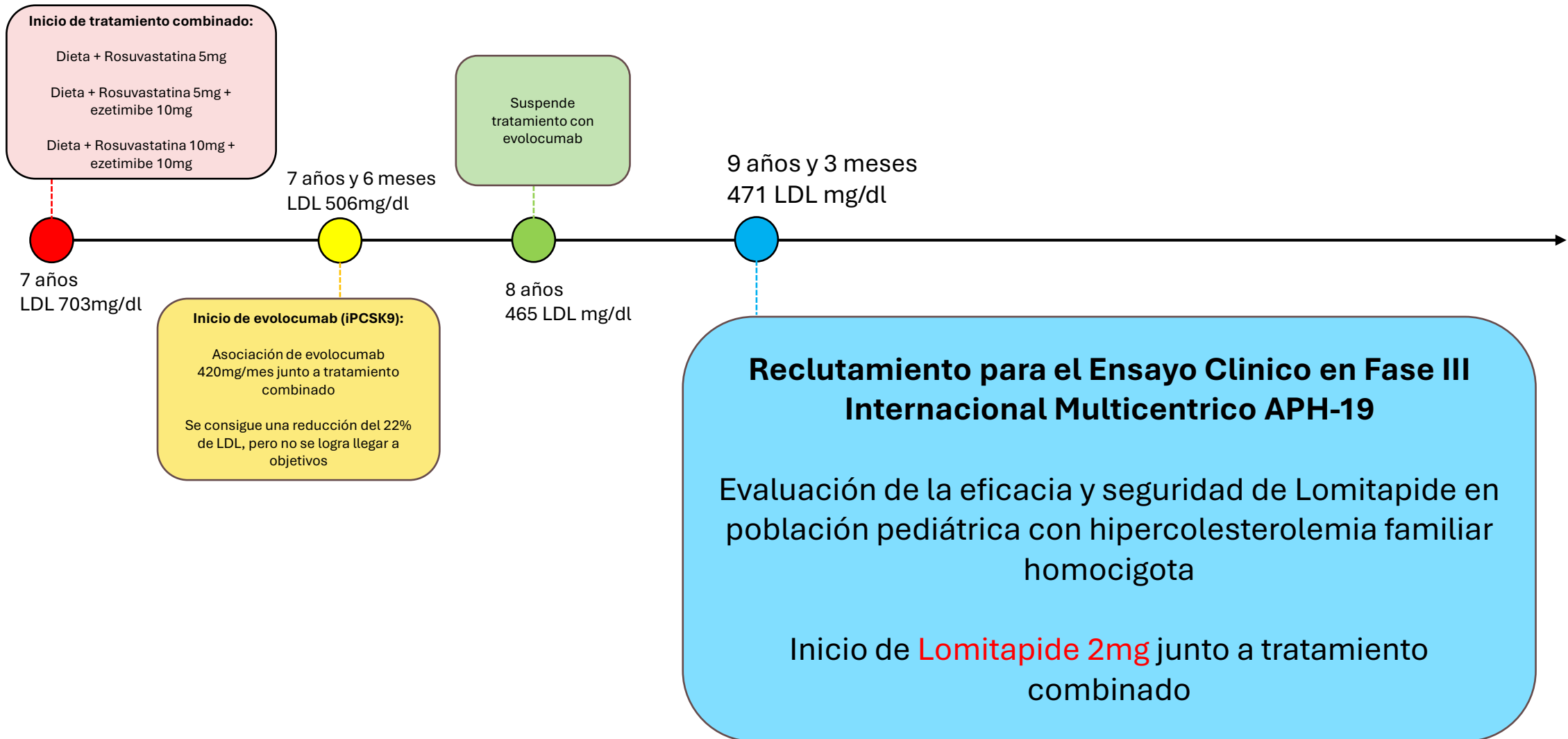
Frederick J Raaij, G Kees Hovingh, Dirk Blom, Raul D Santos, Mariko Harada-Shiba, Eric Bruckert, Patrick Couture, Handrean Soran, Gerald F Watts, Christopher Kurtz, Nariman Honarpour, Lihua Tang, Sree Kasichayanula, Scott M Wasserman, Evan A Stein

Tratamiento	LDL	%	HDL	%	TAG	%
Dosis Maximas toleradas de estatinas	506		33		82	
Evolocumab 420 mg SC /mes 3 x 140 mg 4 meses	391	-22	32	-3	79	-3

TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO



TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO



TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO

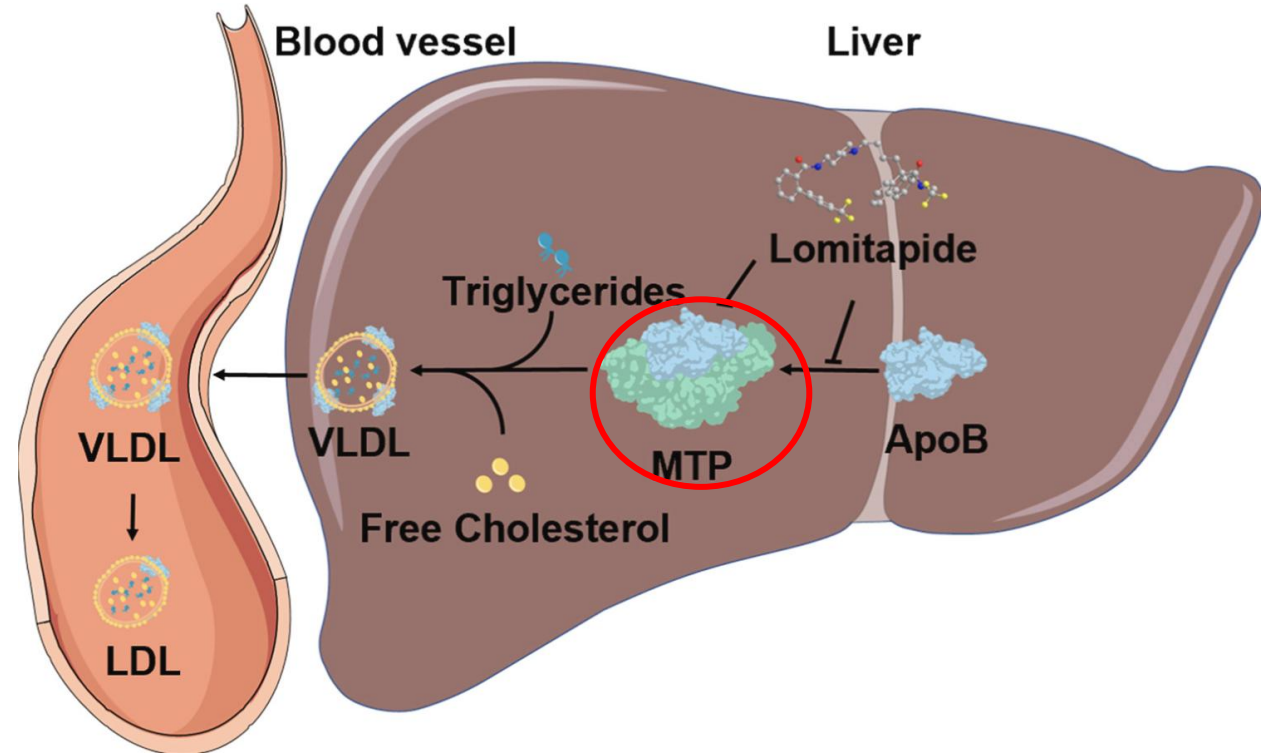
LOMITAPIDE

Inhibidor oral de proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (MTP), que es responsable de transferir triglicéridos y fosfolípidos a quilomicrones y VLDL durante su ensamblaje en el intestino y el hígado respectivamente. **Independiente de la función del receptor.**

Reducción niveles de LDL de hasta un 60%

E. Secundarios:

- Gastrointestinales
- **Esteatosis hepática**



TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO

Lomitapide for the treatment of paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (APH-19): results from the efficacy phase of an open-label, multicentre, phase 3 study

Luis Masana, Alberto Zambon, Claus Peter Schmitt, Christina Taylan, Joenna Driemeyer, Hofit Cohen, Paola Sabrina Buonuono, Abdullah Alashwal, Mohammed Al-Dubayee, Naji Kholaf, José Luis Diaz-Diaz, Faouzi Maatouk, Sergio Martinez-Hervas, Brian Mangal, Sandra Löwe, Tracy Cunningham

Criterio de inclusión:

- Pacientes en edad comprendida entre 5-17 años, con tratamiento hipolipemiante estable, diagnosticados de HfHo según los criterios EAS 2014
- No cambios del tratamiento 6-12 semanas antes del inicio
- No cambios durante 24 semanas del periodo de eficacia

Fases:

- Eficacia: 6 meses
- Seguridad: 2 años

	5-10 años	11-15 años	16-18 años
1º mes	2mg	2 mg	5 mg
2º mes	2mg	5 mg	10 mg
3º mes	5 mg	10 mg	20 mg
4º mes	10 mg	20 mg	40 mg
5º mes	20 mg	40 mg	60 mg



Suplementación con:

- Vitamina E (200Ui)
- Ácidos grasos esenciales

Dieta baja en grasa (<20%)

TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO

Lomitapide for the treatment of paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (APH-19): results from the efficacy phase of an open-label, multicentre, phase 3 study

Luis Masana, Alberto Zambon, Claus Peter Schmitt, Christina Taylan, Joenna Driemeyer, Hoft Cohen, Paola Sabrina Buonomo, Abdullah Alashwal, Mohammed Al-Dubayee, Najj Kholaif, José Luis Díaz-Díaz, Fauzi Maatouk, Sergio Martínez-Hervas, Brian Mangal, Sandra Löwe, Tracy Cunningham

ECOGRAFÍA TRONCOS SUPRAAORTICOS

- ACC izquierda:
 - CIM proximal: 0.4 mm
 - CIM medio y distal: 0.9 mm
 - Placa 0.9 mm inicio carótida interna
- ACC derecha:
 - CIM proximal: 0.9 mm
 - CIM medio y distal: 0.7 mm
 - Placa 1.2 mm bulbo carotideo

Previo al inicio de tratamiento



La enfermedad aórtica, valvular y supraaórtica, puede progresar, incluso cuando los niveles de colesterol han sido reducidos, como consecuencia del estrés hemodinámico y la fibrosis progresiva de las regiones afectadas

TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO

Lomitapide for the treatment of paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (APH-19): results from the efficacy phase of an open-label, multicentre, phase 3 study

Luis Masana, Alberto Zambon, Claus Peter Schmitt, Christina Taylan, Joenna Driemeyer, Hefit Cohen, Paola Sabrina Buonomo, Abdullah Alashwal, Mohammed Al-Dubayee, Najj Kholaif, José Luis Díaz-Díaz, Fawzi Maatouk, Sergio Martínez-Hervas, Brian Mangal, Sandra Löwe, Tracy Cunningham

F. EFICACIA (6 meses)

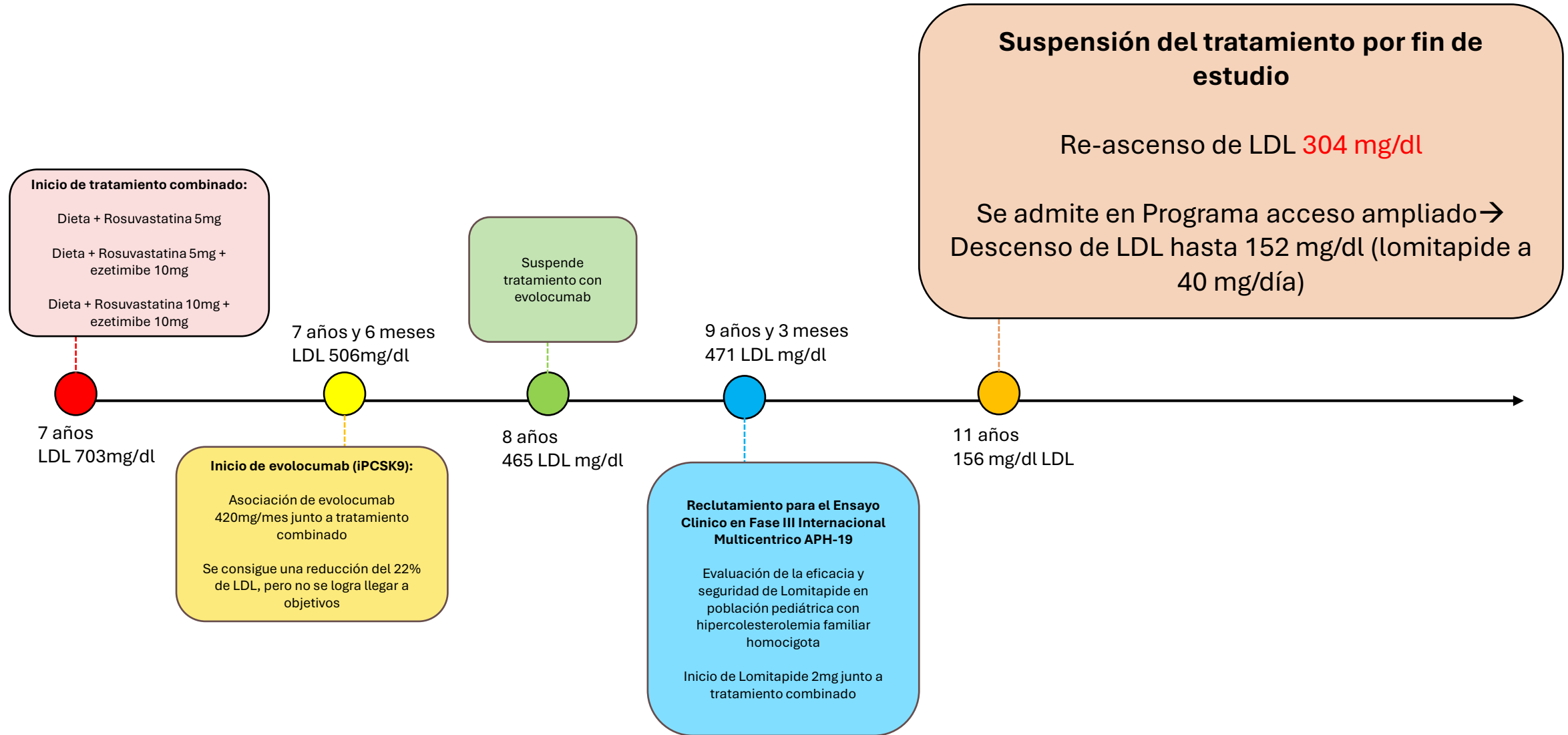
- Reducción niveles de LDL 33%

F. SEGURIDAD (2 años)

- Reducción niveles de LDL 70%
- Reducción de:
 - COL T: 72%
 - TAG: 76%
 - HDL: 64%
 - APOB: 74% APOB: 48%
- Desaparición de xantomas (rodillas > codos) y arco corneal. **Desaparición de las placas en troncos supraaórticos.**
- Eco hepática, fibroscan y enzimas hepáticas normales
- Vitaminas liposolubles normales

	Dosis LOMITAPIDE	LDL (mg/dl)	- % LDL	
BASAL		471		EFICACIA
1º mes	2mg	439	7	
2º mes	2 mg	411	12	
3º mes	5 mg	355	24	
4º mes	10 mg	309	34	
5º mes	20 mg	325	31	
6º mes	20 mg	315	33	SEGURIDAD
7º mes	20 mg Rosu 20 mg	273	42	
8º mes	30 mg	238	49	
9º mes	30 mg	156	66	
10º mes	30 mg	179	62	
11º mes	30 mg	169	64	
13º mes	30 mg	169	64	
18º mes	30 mg	199	57	
21º mes	30 mg	197	58	
24º mes	30 mg	138	70	

TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO



TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO

Dosis LOMITAPIDE	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	TAG (mg/dl)	
20 mg	304	29	49	INTERRUPCIÓN
40 mg	261	33	50	
40 mg	177	23	182	
40 mg	152	27	17	
40 mg	310	30	44	VIAJE ESTUDIOS
40 mg	154	26	22	
40 mg	234	25	28	INSUFICIENCIA

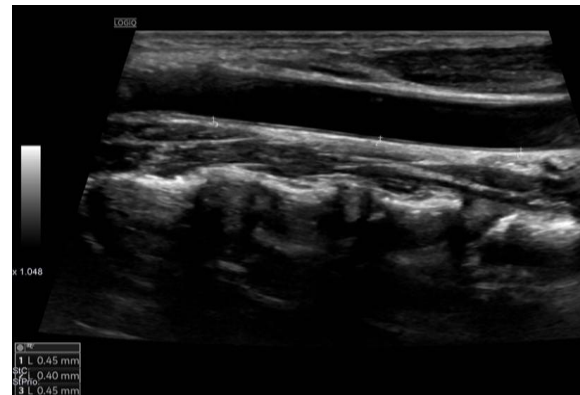
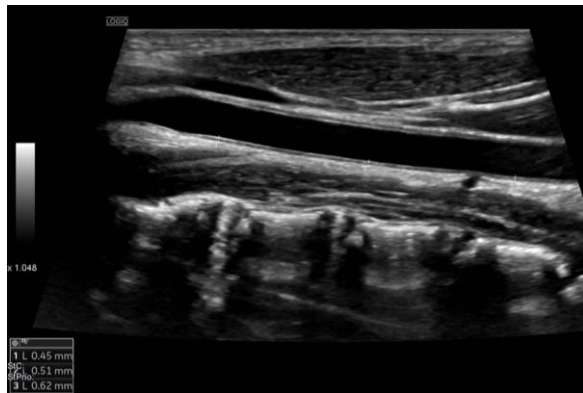
ECO TRONCOS SUPRAAORTICOS

ACC izquierda:

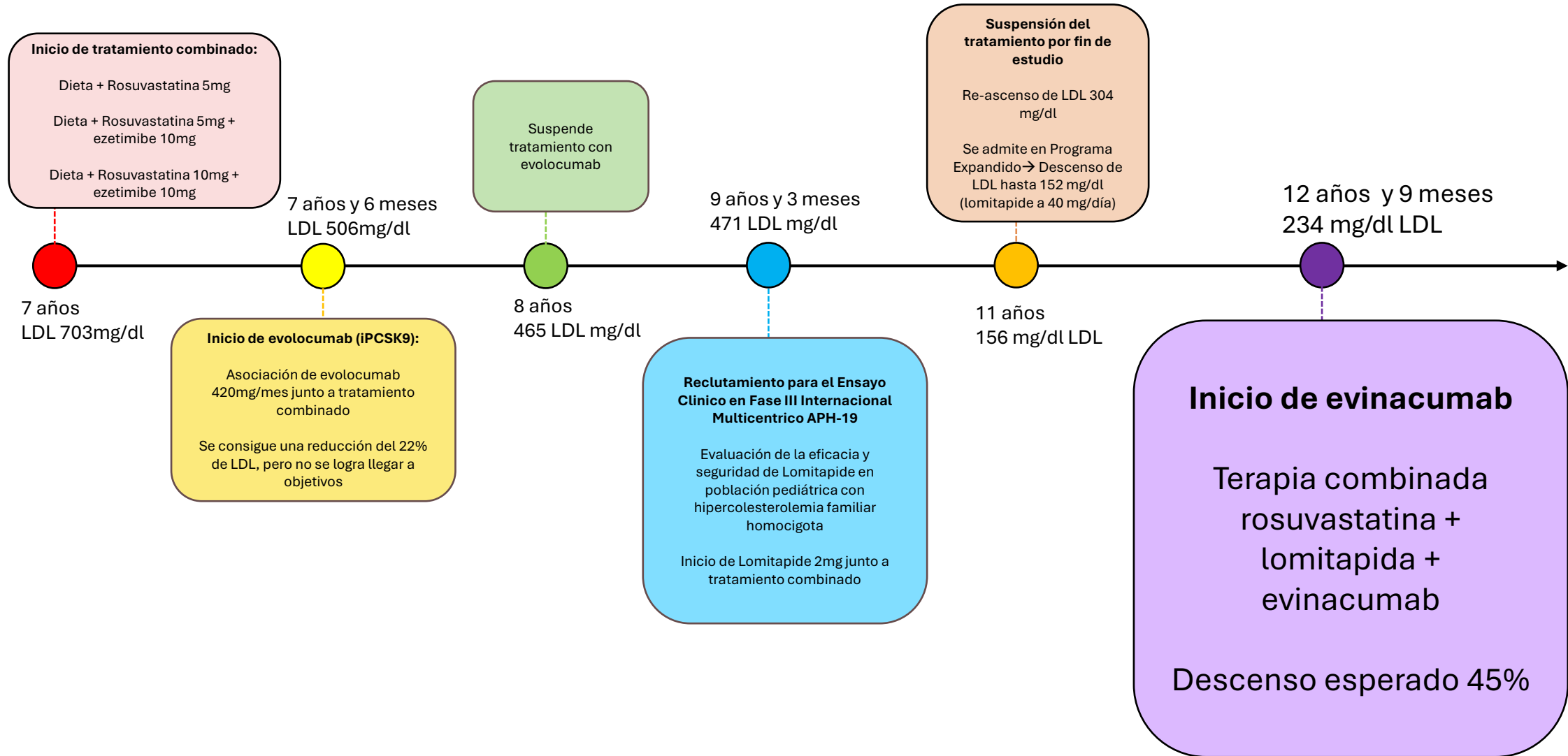
- CIM proximal: 0.6 mm
- CIM medio: 0.5 mm
- CIM distal: 0.4 mm
- Placa 1.2 mm bulbo carotideo

ACC derecha:

- CIM proximal: 0.8 mm
- CIM medio y distal: 0.4 mm
- CIM distal: 0.6 mm
- Placa 0.8 mm bulbo carotideo
- Placa 1.4 mm inicio carótida interna



TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO



TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO

EVINACUMAB

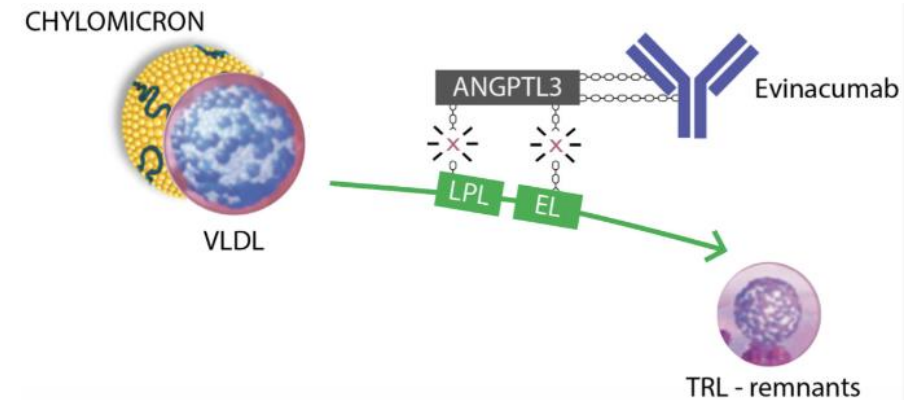
Anticuerpo monoclonal humano → Inhibe Angiopoetina-like 3 (ANGPTL3) → inhibe lipoproteína lipasa y lipasa endotelial → Reducción niveles de LDL, triglicéridos y HDL

Dosis: 15mg/kg de peso al mes en 60min

ES: Síndrome gripal

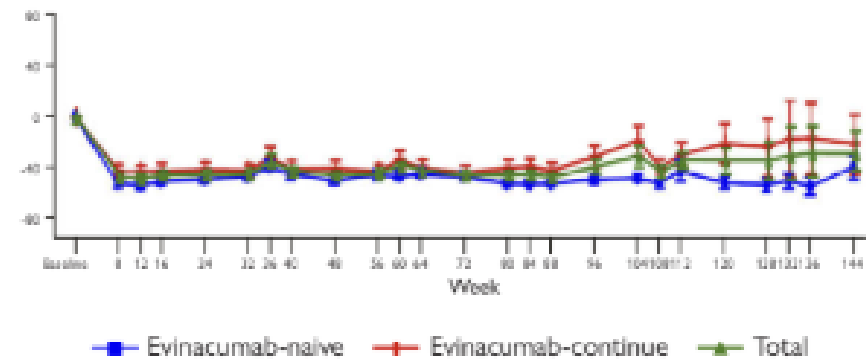
Aprobado en 2023 por la FDA y la EMA a partir de 5 años

Reducción niveles de colesterol 48-50% y mantenimiento de los mismos hasta 48 semanas después de su administración



Substantial long-term LDL-C reduction of ~44%

Mean ($\pm$ SE) percent change from baseline



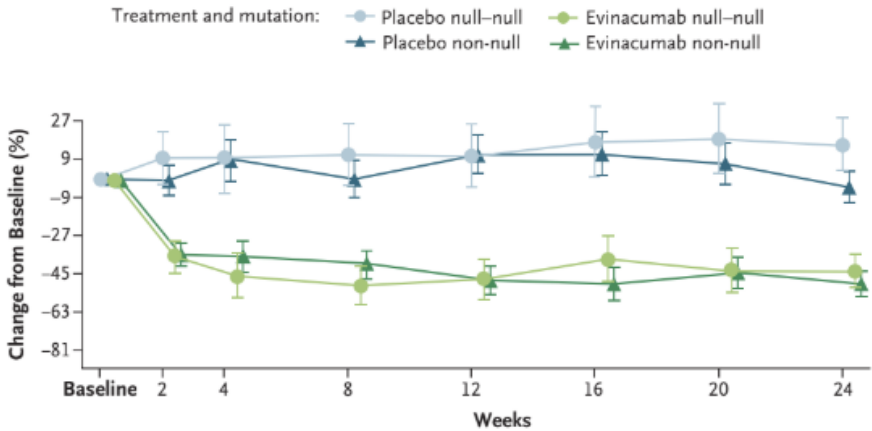
'ANGPTL3 as a therapeutic target for treating homozygous familial hypercholesterolaemia: a shot in the arm for evinacumab', by G.F. Watts

TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO

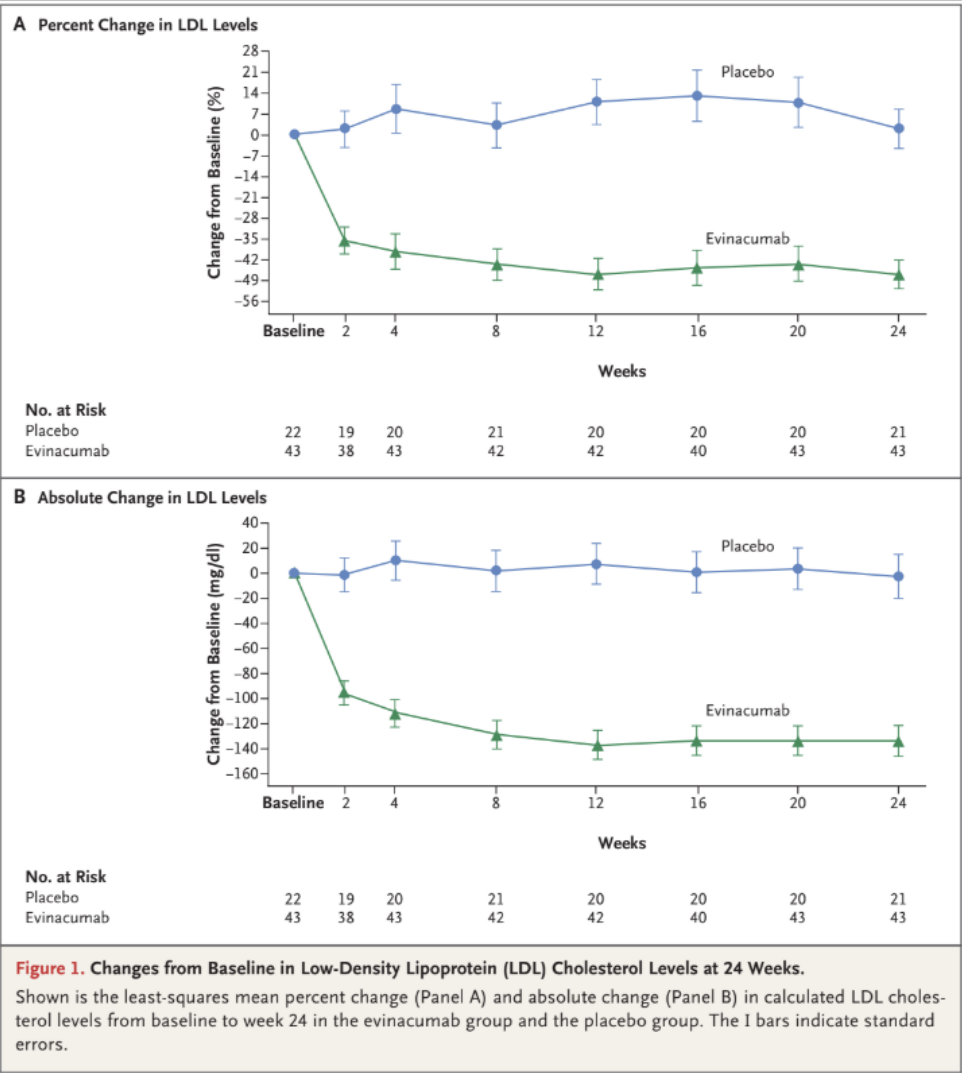


Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia

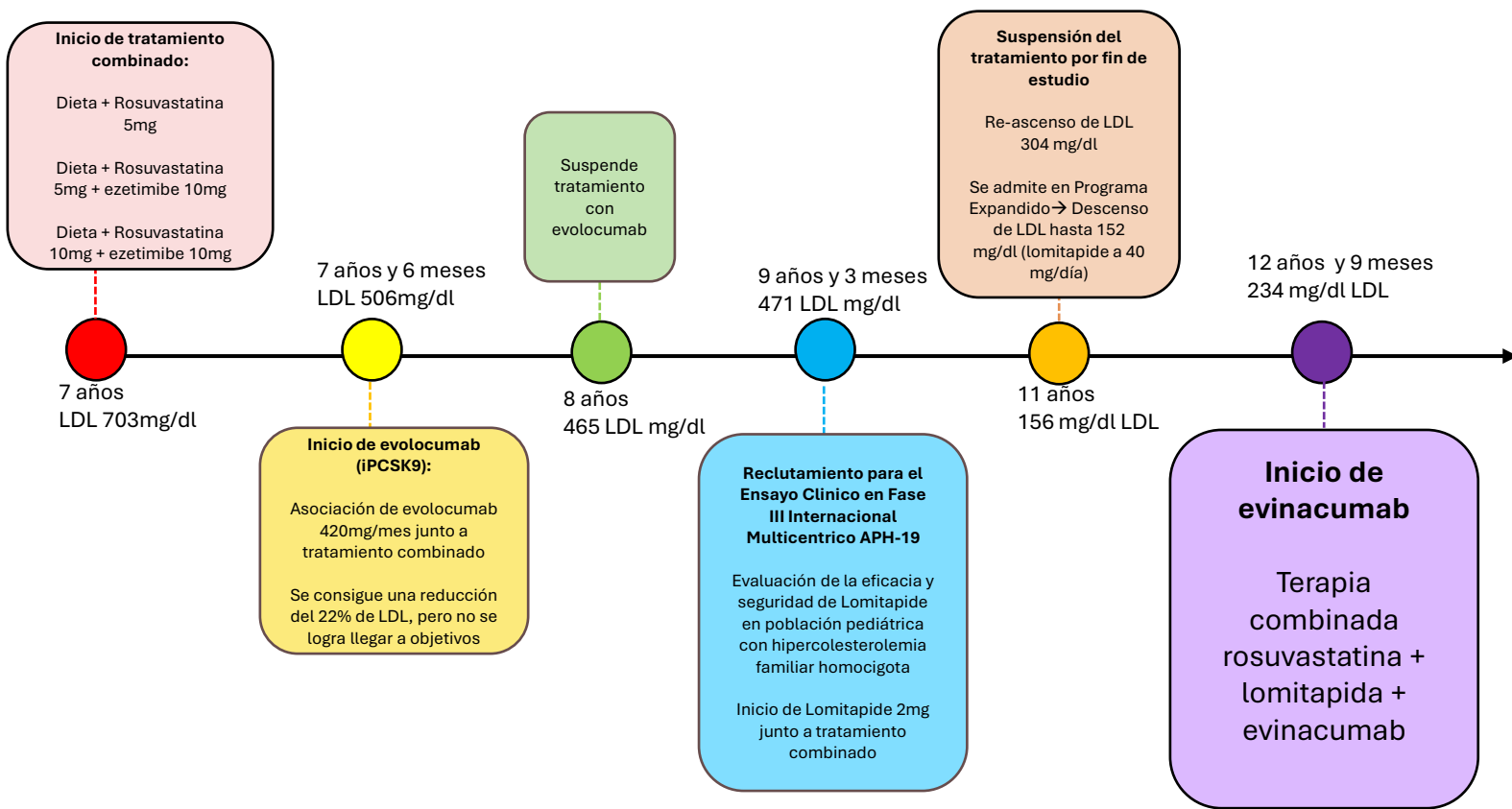
Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., Robert S. Rosenson, M.D., Laurens F. Reeskamp, M.D., G. Kees Hovingh, M.D., Ph.D., John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D., Paolo Rubba, M.D., Shazia Ali, Pharm.D., Poulabi Banerjee, Ph.D., Kuo-Chen Chan, Ph.D., Daniel A. Gipe, M.D., Nagwa Khilla, M.S., Robert Pordy, M.D., David M. Weinreich, M.D., George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., Yi Zhang, Ph.D., and Daniel Gaudet, M.D., Ph.D., for the ELIPSE HoFH Investigators*



No. at Risk								
Placebo null-null	6	4	6	6	6	6	6	6
Placebo non-null	16	15	14	15	14	14	14	15
Evinacumab null-null	15	14	15	15	14	15	15	15
Evinacumab non-null	28	24	28	27	28	25	28	28



TRATAMIENTO: UNA LÍNEA EN EL TIEMPO



Dosis LOMITAPIDE	LDL (mg/dl)	%	HDL mg/dl	TAG mg/dl	
40 mg	234		25	28	
40 mg + EVI	80	-65	22	21	1º mes
40 mg + EVI	70	-70	17	14	2º mes
20 mg + EVI	92	-60	18	25	5º mes

CONCLUSIONES

El diagnóstico temprano de la hipercolesterolemia familiar homocigota es esencial para evitar el desarrollo de ECV a una temprana edad



Para el diagnóstico no es necesario que la genética y la clínica estén presentes, sino al menos uno de ellos



Las terapias con estatinas, ezetimibe e inhibidores de PCSK9, deben plantearse en un inicio, aunque es muy difícil conseguir objetivos de LDL



Las nuevas terapias como lomitapida y evinacumab han demostrado reducciones en niveles de LDL, aunque los efectos secundarios de lomitapide hacen que evinacumab sea una alternativa eficaz



El diagnóstico neonatal dentro del cribado de metabolopatías es una mirada al futuro que se debería plantear

BIBLIOGRAFÍA

- Cuchel M. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023 Jul
- Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF) Clin Investig Arterioscler. 2015 Mar-Apr;27(2):80-96. Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2015.01.002. Epub 2015 Mar 8.
- Raal FJ Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017
- Masana L. Lomitapide for the treatment of paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (APH-19): results from the efficacy phase of an open-label, multicentre, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Dec
- Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, Ali S, Banerjee P, Chan KC, Gipe DA, Khillan N, Pordy R, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Zhang Y, Gaudet D; ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Aug 20;383(8):711-720.
- Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, Iannuzzo G, Rosenson RS, Saheb S, Stefanutti C, Stroes E, Wiegman A, Turner T, Ali S, Banerjee P, Drewery T, McGinniss J, Waldron A, George RT, Zhao XQ, Pordy R, Zhao J, Bruckert E, Raal FJ. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy. Eur Heart J. 2024 Jul 12;45(27):2422-2434. doi: 10.1093/eurheartj/ehae325. Erratum in: Eur Heart J. 2024 Oct 21;45(40):4314. doi: 10.1093/eurheartj/ehae594.

¡MUCHAS
GRACIAS!

