

Klinik güncelleme

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi: klinisyenlerin tanıyı ve klinik yönetimi geliştirmelerine yönelik yeni anlayışlar ve rehberlik. Avrupa Ateroskleroz Derneği'nin Ailevi Hiperkolesterolemi Üzerine Uzlaş Paneli yazılı görüşü

Marina Cuchel*, Eric Bruckert, Henry N. Ginsberg, Frederick J. Raal, Raul D. Santos, Robert A. Hegele, Jan Albert Kuivenhoven, Børge G. Nordestgaard, Olivier S. Descamps, Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Anne Tybjærg-Hansen, Gerald F. Watts, Maurizio Averna, Catherine Boileau, Jan Borén, Alberico L. Catapano, Joep C. Defesche, G. Kees Hovingh, Steve E. Humphries, Petri T. Kovanen, Luis Masana, Päivi Pajukanta, Klaus G. Parhofer, Kausik K. Ray, Anton F. H. Stalenhoef, Erik Stroes, Marja-Riitta Taskinen, Albert Wiegman, Olov Wiklund ve M. John Chapman, Avrupa Ateroskleroz Derneği Ailevi Hiperkolesterolemi Uzlaş Paneli†

Translasyonel Tıp ve Terapöti Enstitüsü, Pennsylvania Üniversitesi, 8039 Maloney Building, 3600 Spruce Street, Philadelphia, PA 19104, ABD
Alınma 13 Mart 2014; gözden geçirme 19 Mayıs 2014; kabul 13 Haziran 2014

Amaçlar

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi (HoAH), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-K) dolaşım seviyelerinin oldukça yükselmesi ve hızlı ilerleyen prematüre aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (AKVH) ile karakterize edilen ve yaşamı tehdi eden nadir bir hastalıktır. Genetik kusurların heterojenliğine ve HoAH'nin klinik fenotipine ilişkin yeni bilgiler ve yeni tedavi seçeneklerinin mevcudiyeti ışığında Avrupa Ateroskleroz Derneği'nin (EAS) Ailevi Hiperkolesterolemi konulu bu Uzlaş Paneli, HoAH'nin tanınması ve yönetilmesiyle ilgili klinik kılavuz oluşturmak amacıyla elde edilen verileri incelemiştir.

Yöntemler ve sonuçlar

HoAH'ye erken tanı konması, diyetle ve lipit düşürücü tedaviye hemen başlanması kritik önem taşır. Genetik testler kesin tanı konmasını sağlayabilir, ancak bu yapılamıyorsa, 10 yaşından önce deri veya tendon ksantomalarının eşlik ettiği belirgin şekilde yüksek LDL-K düzeyleri veya anne-babanın ikisinde de heterozigot AH ile tutarlı, tedavi edilmemiş yüksek LDL-K düzeyleri HoAH'yi düşündürür. HoAH'den kuşku edilen hastaların kapsamlı AKVH değerlendirilmesi ve klinik yönetim için derhal uzman merkezlere sevk edilmesini öneririz. Yaşam tarzı değişikliği ve yüksek doz statin tedavisi, tedavinin ana dayanak noktasıdır, yaşamın ilk

*Yazışmadan sorumlu yazar. Tel: +1 2157462834, Faks: +1 2156156520, E-posta: mcuchel@mail.med.upenn.edu

†Bağlı olunan yerler Ek'te verilmiştir.

©Yazar 2014. Oxford University Press tarafından Avrupa Kardiyoloji Derneği adına yayımlanmıştır.

Bu makale, özgün eserin gerektiği şekilde belirtilmesi koşuluyla herhangi bir ortamda ticari olmayan kullanıma, dağıtımına ve çoğaltımına izin veren Creative Commons Kar Amacı Gütmeyen Atıf Lisansı (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) koşulları altında dağıtılan erişime açık bir makaledir. Ticari amaçlı kullanım için lütfen journals.permissions@oup.com adresine başvurun

yılında veya ilk tanı konulduğunda ve çoğunlukla ezetimible ve diğer lipit düşürücü tedavilerle birlikte başlatılması idealdir. Hastalar LDL-K hedeflerine nadiren ulaşabildiğinden, mümkün olan yerlerde tercihen 5 yaşına kadar başlatılan ve 8 yaştan sonraya geciktirilmeyen lipoprotein aferezi önerilir. HoAH için lomitapidin ve mipomersenin ruhsatlandırılmasından sonra tedavi yaklaşımlarının sayısı artmıştır. AKVH'nin ağırlık derecesine bağlı olarak, kalbin ve aortun yılda bir Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi dahil, stres testi ve mümkünse 5 yılda bir ya da gerekli görüldüğünde daha sık olarak bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografisi ile düzenli izleme önerilir.

Sonuç

Bu EAS Uzlaşı Panelinde HoAH hastalarına erken tanı koyma, uzman merkezlere acilen sevk etme ve uygun tedaviyi erkenden başlatma ihtiyacına vurgu yapılmıştır. Bu tavsiyeler, HoAH'den kuşku edilen hastalara ilk tanıyı koyan çeşitli alanlardaki klinisyenlere yol gösterecektir.

Anahtar kelimeler

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi • Tanı • Genetik • Fenotipik heterojenlik • Statinler • Ezetimib • Lipoprotein aferezi • Lomitapid • Mipomersen

Giriş

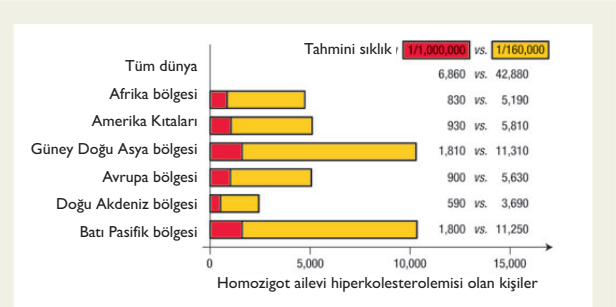
Homozigot ailevi hiperkolesterolemi (HoAH), başlangıçta klinik olarak >13 mmol/L (>500 mg/dL) plazma kolesterol düzeyleri, yaygın ksantomalar ve belirgin prematüre ve ilerleyici aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (AKVH) ile karakterize olan nadir ve yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Bu hastaların kültürlenmiş fibroblastlarıyla yapılan çalışmalar, LDL partiküllerini bağlama ve hücre içine alma yeteneğinde ciddi bir kusur olduğunu ortaya koymuş, daha sonra LDL reseptörünü (LDLR) kodlayan genin her iki allelindeki mutasyonların bu kusura neden olduğunu göstermiştir.¹ Ancak yeni genetik bulgular, HoAH'si olan bazı kişilerde APOB, PCSK9 ve LDLRAP1 dahil diğer genlerin allellerinde mutasyonlar olabileceğini göstermiştir.

Belirgin düzeyde yüksek LDL-K düzeylerine sahip birçok hastada, tedavi edilmezse 20 yaşından önce açık ateroskleroz gelişir ve genellikle bu hastalar 30 yaşından fazla yaşamazlar.¹ Dolayısıyla, hastalığın yönetiminde temel hedefler hiperkolesteroleminin erken ve kapsamlı kontrolü yoluyla AKVH'nin önlenmesi ve ostiyal tıkanıklık ve aort stenozu başta olmak üzere, komplikasyonlara erken tanı konmasıdır.² Ne yazık ki HoAH tanısı genellikle zaten önemli düzeyde bir koroner ateroskleroz gelişikten sonra konulur, bu durum çocukluk döneminde tedavi optimizasyonu ihtiyacını öne çıkarmaktadır.

Son gelişmeler, HoAH'nin altında yatan genetik kusurların (i) yaygınlığını ve (ii) heterojenliğini ve HoAH'nin klinik fenotipini vurgulamıştır; bunların her ikisi de başlangıçta düşünülenlerden daha belirgindir. Bu nedenle, HoAH hastalarının tanınması ve yönetilmesine yönelik klinik kılavuz sağlamak amacıyla Avrupa Ateroskleroz Derneği'nin (EAS) Ailevi Hiperkolesterolemi Uzlaşı Paneli mevcut ve yeni verileri eleştirel olarak gözden geçirmiştir. Bu öneriler, yalnızca kardiyologlara ve lipit uzmanlarına değil, aynı zamanda bu hastaları çoğu kez ilk olarak gören ve sevk eden birinci basamak hekimler, çocuk doktorları, dermatologlar ve endokrinologlar dahil çok çeşitli klinisyenlere yöneliktir. Bu öneriler, HoAH'ye yönelik tedavi ve bakım hizmetleri sağlama hakkında kararlar verilirken de kullanışlı bir başvuru kaynağı olacaktır.

Klinik ve genetik olarak onaylanmış homozigot ailevi hiperkolesteroleminin yaygınlığı

Tarihsel olarak, klinik HoAH sıklığı 1.000.000'da 1 ve heterozigot AH (HeAH) sıklığı da 500'de 1 olarak tahmin edilmiş olmasına

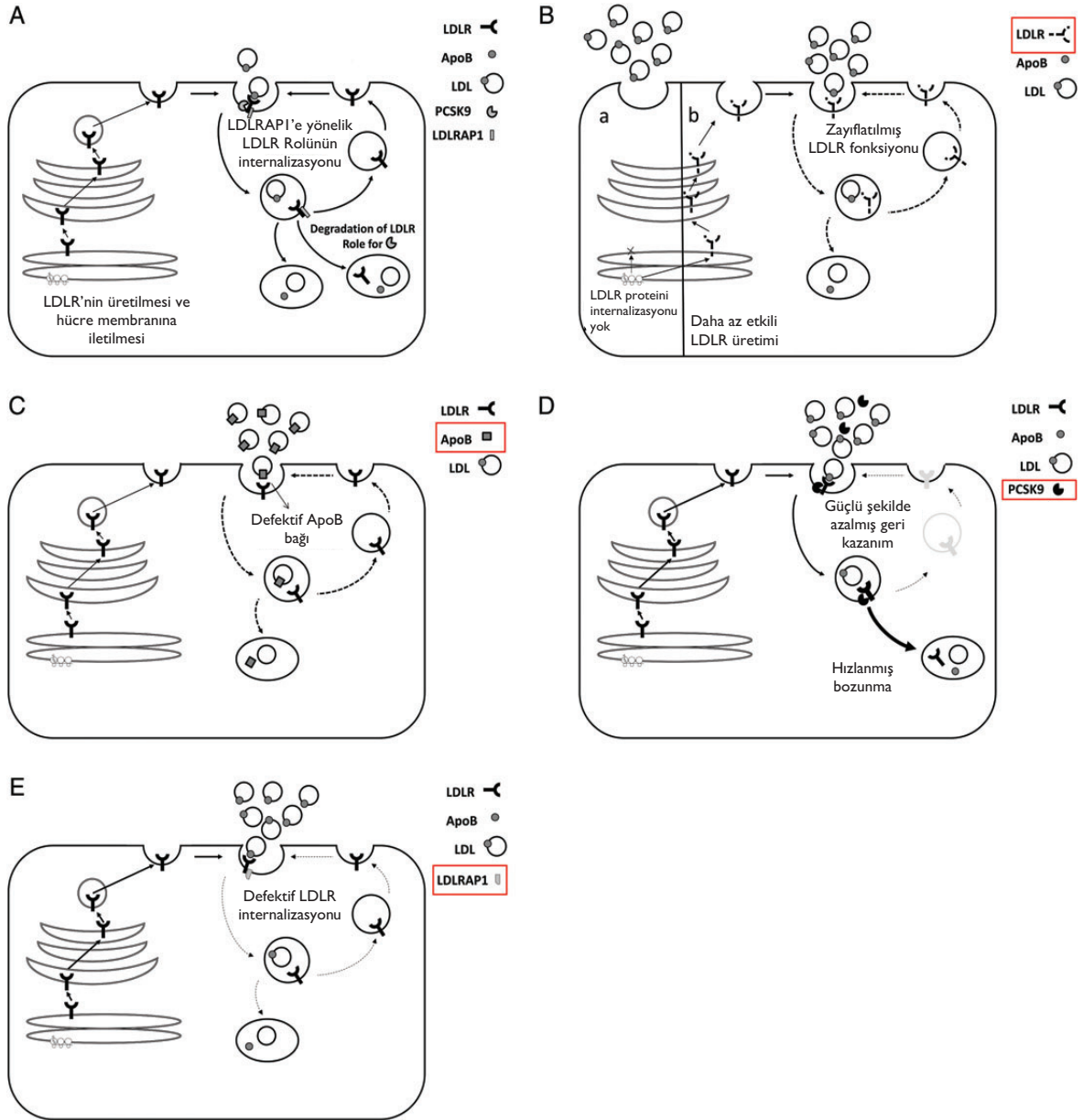


Şekil 1 Dünya Sağlık Örgütü bölgesince, dünya genelinde tahmini homozigot ailevi hiperkolesterolemi olan kişi sayısı. Tahminler tarihsel yaygınlık verilerine (milyonda 1 homozigot ailevi hiperkolesterolemi) ve aynı zamanda Danimarka genel nüfüsündeki doğrudan tespit edilmiş ailevi hiperkolesterolemi tahminlerine (~1/160.000) dayalıdır. Veriler: Nordestgaard ve ark.⁴

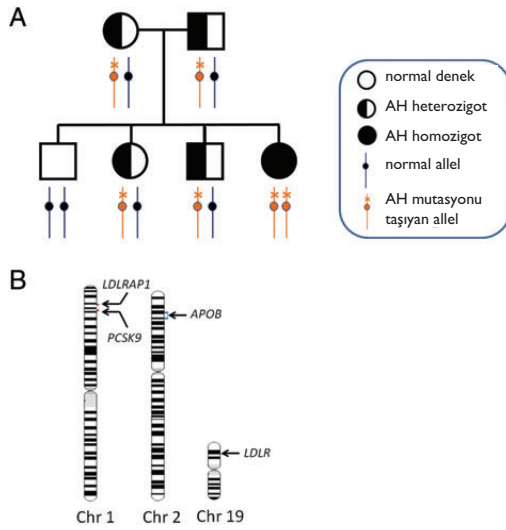
karşın Kanada'da yaşayan Fransızlarda, Güney Afrika'daki Afrika-lılar veya Hristiyan Lübnanlılar gibi belirli popülasyonlarda kurucu etkisine (founder effect) bağlı daha yüksek sıklıklar kaydedilmiştir.³ Bununla birlikte, rastgele genel popülasyonlarda yapılan son çalışmalar Hollanda Lipit Klinik Ağı kriterlerine dayalı HeAH yaygınlığının ~200'de 1⁴ kadar veya moleküler olarak tanımlanmış HeAH'de 244'de 1 kadar olabileceğini göstermektedir.⁵ Sonuç olarak HoAH, 160.000 ila 300.000'de 1 arası kişiyi etkileyebilir (Şekil 1).

Homozigot ailevi hiperkolesteroleminin genetiği

LDL reseptör fonksiyonunu etkilediği bilinen proteinler ve bunların rolü Şekil 2'de özetlenmiştir. Genetik olarak teyit edilmiş HoAH'si olan çoğu hastanın LDLR geninde iki mutant allel (MIM 606945) ve anne babalarının her birinde HeAH vardır. Yakın zamanlarda, başka üç genin allellerinde de mutasyonlar tanımlanmış ve bazı durumlarda HoAH'ye benzeyen ağır bir fenotiple nedensellik ilişkisi bulunmuştur. Bu ikincil genler, apolipoprotein (apo) B'yi kodlayan APOB (MIM 107730), proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9'u (PCSK9) kodlayan PCSK9 (MIM 607786) ve taşıyıcı anne babalarının lipit profilleri normal olduğu için benzersiz bir şekilde resesif fenotipe neden olan LDL reseptörü adaptör protein 1'i kodlayan



Şekil 2 Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör fonksiyonunu etkileyen proteinler. (A) (1) Yeni sentezlenen düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR) hücre membranına iletilir. Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü hücre yüzeyine ulaştıktan sonra LDL'deki ana protein olan apolipoprotein B-100'e (apoB-100) bağlanarak bir kompleks oluşturur. (2) Klaritin kaplı bir boşlukta bulunan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü–düşük yoğunluklu lipoprotein kompleksi, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü Adaptör Protein 1'i (LDLRAP1) içeren etkileşimler aracılığıyla endositozla hücreye alınır. (3) Endozomun içinde, bu kompleks ayrışır: apoB-100 ve lipitler lizozoma hedeflenir ve bozunurlar, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü hücre membranına geri kazanılır. (4) Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9), transkripsiyon sonrası düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü inhibitörü gibi davranır ve onunla etkileşerek düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünü geri kazanım yerine bozunmaya yönlendirir. (B) Gen kodlamasında düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü için fonksiyon kaybı mutasyonları olduğunda, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ya sentezlenmez ve yüzeye iletilmez ya da yüzeyde var olur ancak fonksiyonu değiştirilir. (C) apoB bölgesini bağlayan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptöründe mutasyonlar olduğunda, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne bağlanma yeteneği azalarak sonucunda düşük yoğunluklu lipoprotein partikül alımı azalır. (D) PCSK9'u kodlayan gende fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar olduğunda, daha fazla miktarda düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü bozunmaya yönlendirilir ve bunun sonucunda hücre yüzeyine geri kazanılan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerinin sayısında azalma olur. (E). Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile endositik işlemi düzenleyen hücre düzenekleri arasında etkileşime olanak veren LDLRAP1'i kodlayan gende fonksiyon kaybı mutasyonları olduğunda düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü–düşük yoğunluklu lipoprotein kompleksi internalizasyonu bozulur.



Şekil 3 Homozigot ailevi hiperkolesteroleminin genetiği ve kalıtsal heterojenliği. (A) Homozigot ailevi hiperkolesteroleminin soy yoluyla kalıtımı. Her biri ailevi hiperkolesterolemi mutasyonu olan bir allel kopyası taşıyan heterozigot eşler birleştiğinde çocukların %25'i iki kopya yabancı tip allel taşır (homozigot normal); %50'si heterozigot olur; ve %25'i ailevi hiperkolesterolemi mutasyonu taşıyan allelden (homozigot ailevi hiperkolesterolemi) iki kopya taşır. Kalıtım yoluyla geçen söz konusu genler ve mutasyon tipleri etkilenen kişinin basit homozigot mu yoksa bileşik veya çift heterozigot mu olduğunu belirler. (B) Ailevi hiperkolesteroleminin genetik heterojenliği. 1, 2 ve 19'uncu kromozomların ideogramları ailevi hiperkolesterolemiye neden olan dört ana genin konumunu göstermektedir, bunlar azalan görülme sırasına göre LDLR (>%95), APOB (%2–5), PCSK9 (<%1) ve LDLRAP1 (<%1). (A) kısmında gösterilen homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarının çok büyük çoğunluğu için mutasyona neden olan alleller aynı gen içindedir (genellikle LDLR) ve bu hastalara 'gerçek homozigot' denilir. Her allelde aynı mutasyonu taşıyan homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarına 'basit homozigotlar' denilirken aynı genden farklı mutasyonların kalıtım yoluyla geçtiği hastalara 'bileşik heterozigotlar' denilir. Son olarak, çok ender homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastasında, iki farklı ailevi hiperkolesterolemi noktasından ailevi hiperkolesterolemi mutasyonu taşıyan alleller vardır: ilki hemen her zaman LDLR içindeyken, ikincisi diğer üç noktadan birinden gelir. Böyle hastalara 'çift heterozigot' denilir.

LDLRAP1 (MIM 695747) genleridir.⁶ Hastalar, aynı genin her iki allelinde aynı mutasyona sahip homozigotlardır veya daha yaygın olarak aynı genin her bir allelinde farklı mutasyonlara sahip bileşik heterozigotlar ya da LDL reseptörü fonksiyonunu etkileyen iki farklı gende mutasyonları olan çift heterozigotlardır (Şekil 3).

Genetik heterojenlik fenotipik değişkenliğe dönüşür

Alta yatan genetik kusurdan bağımsız olarak, HoAH fenotipinin ağırlığı artık LDL reseptörü etkinliğine bağlıdır. Kültürleşmiş fib-

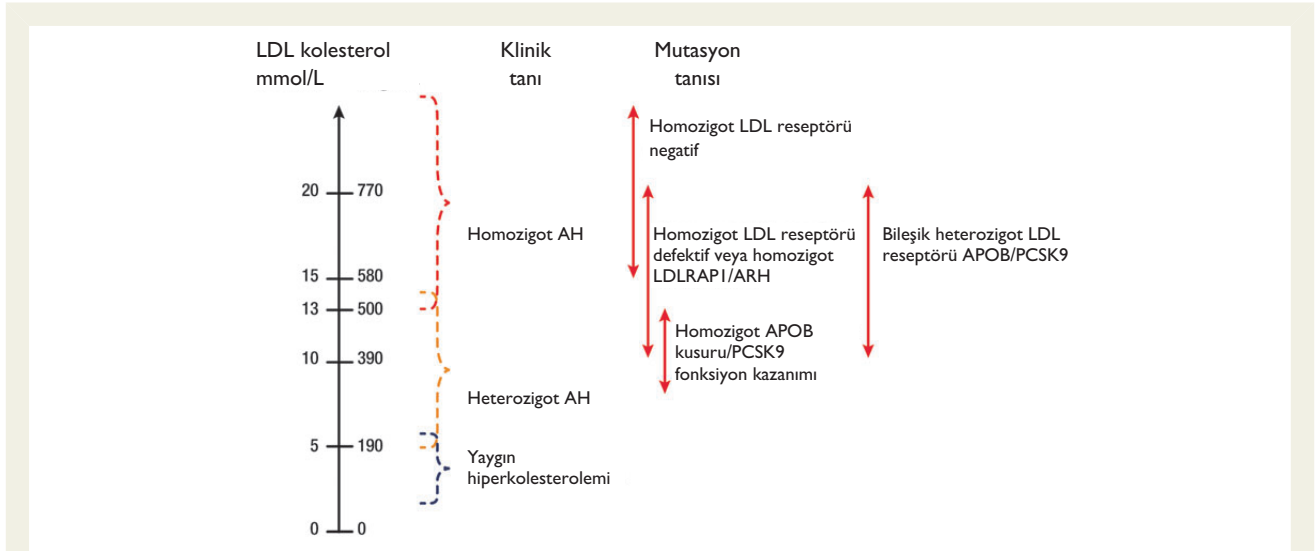
roblastlarındaki in vitro tayinlere göre klinik olarak tanımlanmış HoAH'si olan hastalar geleneksel olarak reseptör-negatif (reseptör etkinliği <%2) veya reseptör-defektif (reseptör etkinliği %2–25) olarak sınıflandırılır.¹ LDLR-negatif olan HoAH hastaları, LDLR-defektif olan hastalara göre daha yüksek LDL-K düzeylerine ve daha kötü klinik prognoza sahiptirler.^{2,7,8}

Artık LDL reseptörü etkinliği APOB ve PCSK9 genlerinde mutasyon taşıyan hastalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir. LDLRAP1 mutasyonları taşıyan hastalarda, fibroblast kültüründeki LDLR etkinliği normaldir, ancak nedeni henüz bilinmemektedir.⁶ Bununla birlikte, yeni elde edilen veriler, bu genlerde mutasyon taşıyanların negatif reseptörlü denekleriyle karşılaştırıldığında daha hafif bir fenotip sergileyebileceklerini göstermektedir.⁶ Genelde, genotipe göre ortalama LDL-K düzeyleri genellikle şu şekilde artar: HeAH<çift heterozigot (örn. LDLR+PCSK9 fonksiyon kazandırıcı veya APOB mutasyonu) <homozigot APOB veya PCSK9 fonksiyon kazandırıcı mutasyonu <homozigot LDLRAP1 veya LDLR-defektif mutasyonları <bileşik heterozigot LDLR-defektif+LDLR-negatif mutasyonlar <homozigot LDLR-negatif mutasyonlar (bkz. Çevrimiçi ek materyaller ve Şekil 4).

HoAH fenotipindeki diğer değişkenlikler, küçük etkili genetik varyantlardan (ortak tek nükleotid polimorfizmleri), gen-gen ve gen-ortam etkileşimlerinden ve Mendel-dışı ve epigenetik etkilerden kaynaklanabilir.^{6,9,10} Yeni nesil dizilime (sekanslama) daha geniş erişim ve daha kapsamlı klinik uygulamalar bu değişkenliklerin yanı sıra diğer yol açıcı genleri tanımlamada kritik olup, bunların tümü prognoz ve tedavi üzerinde önemli etkilere sahiptir.

Homozigot ailevi hiperkolesteroleminin metabolik özellikleri

HoAH'de hiperkolesteroleminin altında LDL reseptörünün işlevlerinin bozulması yatar. Defektif hepatik LDL alımı en temel ve doğrudan ilişkili sonuçtur, diğer metabolik bozukluklar metabolik özelliklere ve HoAH ile ilişkili hızlanmış aterosklerotik hastalığa katkıda bulunabilir. In vitro ve in vivo çalışmalar her ne kadar LDLR-negatif mutasyonların apoB'nin karaciğerde aşırı salgılanmasıyla ilişkili olduğunu gösterse de HoAH'de ApoB metabolizması hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Ayrıca, trigliserit düzeyleri çoğunlukla normal sınırlarda iken hipertrigliseridemi gözlenmiştir ve bu durum metabolik sendromun giderek daha sık görülmesiyle yaygınlaşmış olabilir. Trigliseritten zengin lipoproteinlerin katabolizmasındaki düşüş LDL reseptöründeki fonksiyon eksikliğinden kaynaklanıyor olabilir ve postprandial dislipidemiden sorumludur. Ailevi hiperkolesterolemi, LDL reseptörü yolunu doğrudan içermeyebilen tanımlanmamış bir mekanizma aracılığıyla artmış lipoprotein(a) [Lp(a)] plazma düzeyleriyle de ilişkilidir. Lipoprotein(a) düzeyleri HoAH'de HeAH'ye göre daha yüksek olma eğilimindedir ve apolipoprotein(a)'daki genetik değişimden bağımsızdır.⁴ Son olarak, HoAH hastalarında yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) sıklıkla düşük seviyelerde bulunur, bu durum muhtemelen hızlanmış HDL apoA-I döngüsüne ve defektif HDL tabanlı kolesterol dışarı akışına bağlıdır. Bu metabolik bozukluklar kapsamlı olarak incelenmiştir.¹¹



Şekil 4 Homozigot ailevi hiperkolesterolemi fenotipik değişkenlik. Tam açıklama ve ilgili literatür için çevrimiçi ek materyallere bakın. LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; APOB, apolipoprotein B; PCSK9, proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9; LDLRAP1, LDL reseptörü adaptör protein I (yani ARH, otozomal resesif hiperkolesterolemi).

Homozigot ailevi hiperkolesteroleminin tanısı

HoAH tanısı genetik veya klinik ölçütlere bakılarak konulabilir (Kutu 1). Genetik testlerle kesin HoAH tanısı konulabilse de bazı hastalarda kapsamlı tetkike rağmen genetik konfirmasyon yapılamadığı görülmektedir; gerçekten de, diğer AH genlerinin varlığı kapsam dışı bırakılmamaktadır.⁴ HoAH tanısı tarihsel olarak çoğu kez, tedavi edilmeyen >13 mmol/L (>500 mg/dL) LDL-K plazma konsantrasyonu veya tedavi edilen ≥ 8 mmol/L (≥ 300 mg/dL) LDL-K konsantrasyonu temelinde ve 10 yaşından önce deri veya tendon ksantomalarının bulunmasıyla ya da hem annede hem de babada HeAH ile tutarlı tedavi edilmemişken yüksek LDL-K düzeylerinin varlığı ile konulur.

Plazmada düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri

Aile içinde, plazma LDL-K düzeyinin HoAH veya HeAH'li aile bireylerinde etkilenmeyen bireylerle karşılaştırıldığında sırasıyla dört ve iki kat daha yüksek olması kritik ayrıdır.⁶ Ancak popülasyon düzeyinde, LDL-K düzeylerinin aralığı HeAH ve HoAH arasında anlamlı şekilde kesişebilir (Şekil 4) ve tedavi edilmeyen <13 mmol/L (<500 mg/dL) LDL-K düzeyleri genetik olarak doğrulanmış HoAH'de bulunabilir.^{5,8} Bu durum özellikle yetişkinlere göre daha düşük LDL-K düzeylerine sahip olma eğilimindeki çocuklar için geçerlidir. Hollanda'da tanı konulan HoAH'li çocukların %50'sinden çoğunda 5,6 ila 9,8 mmol/L arası LDL-K düzeyleri vardır (Wiegman ile kişisel iletişim). Bu gibi fenotipik heterojenlik daha önce açıklanmış olan genotipik heterojenlikle en azından kısmen açıklanabilir. Dolayısıyla, burada verilen LDL-K sınırları tanıya yönelik tek rehber olmamalıdır. Hatta, bu hastaların normalde aldıkları lipit düşürücü tedavilerin çoğuna bakıldığında >8 mmol/L

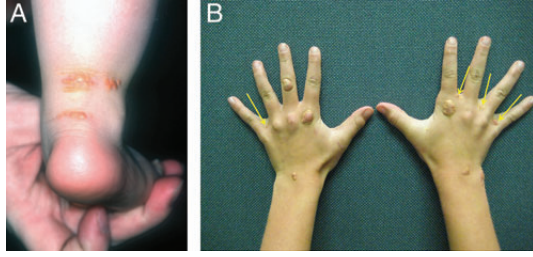
Kutu 1 Homozigot ailevi hiperkolesterolemi tanısının ölçütleri

- LDLR, APOB, PCSK9 veya LDLRAP1 gen konumlarında iki mutant allelin genetik olarak doğrulanması
- VEYA
- Tedavi edilmemiş LDL-K >13 mmol/L (500 mg/dL) veya tedavi edilmiş LDL-K ≥ 8 mmol/L (300 mg/dL)* şunlardan biriyle birlikte olduğunda:
 - 10 yaşından önce deri veya tendon ksantoması
 - veya
 - Hem anne hem de babada heterozigot AH ile tutarlı tedavi edilmemiş yüksek LDL-K düzeyleri
- * Bu LDL-K düzeyleri yalnızca göstergedir, özellikle çocuklardaki veya tedavi edilen hastalardaki düşük düzeylerde HoAH'yi olasılık dışı tutmayın

(>300 mg/dL) değerindeki tedavi edilmiş LDL-K sınırı artık kullanılamaz durumdadır. Bu konu, birden fazla LDL-K düşürücü tedavi verilirken başlangıç LDL-K düzeylerinin 3,9 mmol/L (~150 mg/dL) kadar düşük olduğu doğrulanmış genetik tanısı konmuş HoAH hastaları üzerine yakın zamanda yapılmış bir çalışmada¹² ve aynı zamanda yakın tarihli bir raporda açıkça gösterilmiştir.⁵

Ksantomalar ve korneal arkus

Sadece HoAH ile ilişkili olmasa da, çocuklarda deri veya tüberöz ksantomaların olması kuvvetli şekilde tanıyı düşündürür (Şekil 5). Korneal arkus varlığı klinik tanıyı destekler. LDL-K düzeylerinde görüldüğü gibi, ksantomaların görünüşü ve yaygınlığındaki yaşa göre değişkenlik kısmen altta yatan mutasyonlarla açıklanabilir; ksantomaların daha erken görülmesi reseptör-negatif ve reseptör-defektif durumuyla ilişkilendirilir.^{2,8} Tendon ve eklemelerde kolesterol birikmeleri tendinite, eklem ağrılarına neden



Şekil 5 Homozigot ailevi hiperkolesterolemide deride veya tüberöz ksantomalar. Çocuklarda parmak aralarındaki ksantomalar (bkz. B, sarı oklar) homozigot ailevi hiperkolesterolemi tanısını kuvvetle düşündürür. Fotoğraf (A) Prof. Eric Bruckert tarafından temin edilmiştir. Fotoğraf (B) Prof. Frederick Raal tarafından temin edilmiştir.

olabilir, bu durum hastaların yaşam kalitesini bozduğundan bu birikimlerin cerrahi olarak alınmaları gerekebilir. Ender durumlarda, hastalarda beyinde, mediastende ve kalça kaslarında dev ektopik kolesterol ksantomaları görülebilir.¹³ Küçük çocuklarda ksantomaların görülmesini takiben yapılan sevkte çoğunlukla HoAH tanısının temel etmenidir,^{2,14-16} erken tanı için çok erken tespit kritik önemdedir. HoAH'li hastalarda belirgin derecede yüksek LDL-K düzeylerinin olması ve nörolojik, bilişsel ve oftalmik semptomların olmaması onları serebrotendinöz ksantomatoz hastalarından ayırır.¹⁷

Aile öyküsü

Genel olarak muhtemel AH'nin ve özelde de HoAH'nin kapsamlı değerlendirilmesi için özenli bir aile öyküsü alınması şarttır.⁴ Otozomal dominant mutasyonlarda (LDLR, PCSK9 ve APOB genlerindeki), hem anne hem de baba zorunlu heterozigot olduklarından yüksek LDL-K düzeyleri (ülkeye özgün yaş ve cinsiyet ölçütlerine göre sıklıkla >95. persantil) ve prematüre AKVH için kuvvetli pozitif aile öyküsü (birinci dereceden akrabalar arasında erkeklerde <55 yaş ve kadınlarda <60 yaş) sergiler. Otozomal resesif hiperkolesterolemide (LDLRAP1 mutasyonlarına bağlı olarak), ebeveynler normal aralıkta LDL-K düzeyleri sergileyebilir ve genişletilmiş soy yoluyla kalıtımın belirlenmesi, genetik otozomal resesif örüntüsünü ortaya çıkarabilir. Sistematik basamaklı veya oportunistik tarama, HoAH hastalarını doğum sırasında belirleyerek ve bu sayede tedaviye erken başlanmasını sağlayarak HeAH adayı ebeveynlere doğumdan önce bilinçli kararlar verme olanağı tanır. HoAH'nin belirlenmesi, AH hastalarını saptamak için ebeveyn ve akrabalara yönelik 'ters' basamaklı taramayı da yönlendirebilir.

Sitosterolemiden ayırt etme

Çoğu durumda HoAH tanısı nispeten basit olmasına karşın, çocuklarda plazma kolesterolünde dramatik bir artış ve aterosklerotik komplikasyonlarla ilişkili tendon ve/veya tüberöz ksantomalarının olduğu başka bir lipit metabolizması bozukluğu olan

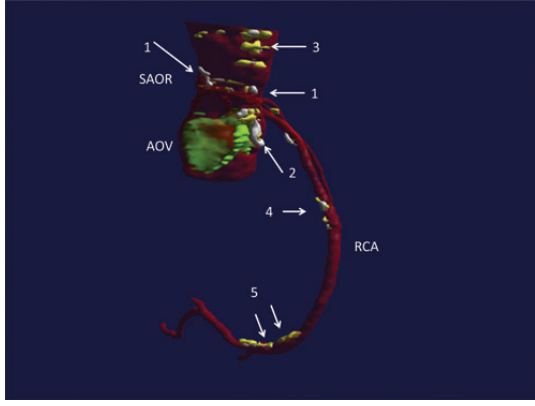
sitosteroleminin (alternatif adıyla 'fitosterolemi') çok benzer bir klinik görünümü olabilir.¹⁸ Ne var ki, yakın tarihli bir raporda gösterildiği gibi genetik olarak tanımlanmış sitosterolemik deneklerde aterosklerotik hastalığın her zaman bulunmaması anlamlıdır.¹⁹

Kardiyovasküler komplikasyonlar ve doğal geçmişi

Doğuştan belirgin derecede yüksek plazma LDL-K düzeylerinin yükü, HoAH'ye özgü olan AKVH komplikasyonu sekellerinin altında yatan nedendir.⁴ Entegre bir şiddet ölçütü olan kolesterol-yaş puanı ve hiperkolesteroleminin süresi, HoAH hastalarında vasküler ve ekstremitelerde kolesterol birikimi ile doğrudan ilişkilidir,²⁰ bu durum mutlak LDL-K düzeylerinin KV fenotipinin şiddetini etkilediği kavramını destekler. Klinik tanı konmuş HoAH'de, ilk majör KV olaylar çoğunlukla ergenlik sırasında gerçekleşir,^{21,22} genellikle LDLR-negatif olan bireylerde erken çocuklukta anjina pectoris, miyokard infarktüsü ve ölüm kaydedilmiştir.^{1,2,14-16,21} LDLR-negatif olan tedavi edilmemiş HoAH hastaları nadiren yirmi yaşlara kadar yaşarlar. Diğer yandan LDLR-defektif olan HoAH hastalarının prognozları daha iyidir, bununla birlikte neredeyse tamamında 30'lu yaşlarda klinik olarak anlamlı AKVH gelişir. Klinik tanı konmuş HoAH'de genellikle gözlenen ağır fenotipin bulunmadığı genetik tanı HoAH'de KV riskini değerlendirmek için uzun süreli çalışmalara hala ihtiyaç vardır.

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi, genellikle aort köküne etki eden, koroner ostiyayı fakat aynı zamanda karotid, alt aort, iliyofemoral ve renal arterler dahil diğer bölgeleri de tehdit eden hızlanmış ateroskleroz ile karakterizedir.^{1,23} Kolesterol ve kalsiyum birikmelerinin yanı sıra hem aort kökündeki hem de aort kapağı kusplarındaki fibroz ve enflamasyon kapak üstü aort stenozuna yol açabilir (Şekil 6).^{1,24} Bu belirtiler çoğunlukla ilk ve ikinci dekatlarda oluşur.^{1,2,21,23} Hastalar başlangıçta yalnızca deri ve tendon ksantomaları ve muhtemelen de aort bölgesinde kardiyak üfürüm göstererek asemptomatik olabilir.^{2,25} Torasik aortun üst ve alt kısımlarının erken tutulumu sıkça gözlenir,¹ buna yetişkin hastalarda ağır prematüre aortik kalsifikasyon eşlik eder.²⁶ Kapak yaprakçıklarındaki kolesterol birikimi mitral yetersizliğine de neden olabilir.¹

Önemli olarak, etkilenen bölgeler üzerindeki hemodinamik stresin ve ilerleyici fibrozun sonucunda kapak ve üst kapak aort hastalıkları kolesterol düzeyleri düşürüldüğünde bile ilerleyebilir.²⁴ Nefes darlığı, diyastolik ve sistolik sol ventrikül yetersizliği ve ani kardiyak ölüm de yaygındır.^{1,23}



Şekil 6 Bir homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastasının bilgisayarlı tomografi anjiyografisinin arka yan görünümü. Oklarla belirtilenler: (1) üst aort kapağı bölgesindeki kireçlenmiş (beyaz) ve kireçlenmemiş (sarı) aterosklerotik plaklar; (2) aort kapağı bölgesindeki kireçlenmiş plaklar (yeşille belirtilen); (3) çıkan aortadaki kireçlenmiş ve kireçlenmemiş plaklar; ve (4 ve 5) orta ve distal sağ koroner arterdeki kalsifiye, kalsifiye olmayan ve karma plaklar. Görüntü, Prof. Raul D. Santos tarafından temin edilmiştir.

Kutu 2 Homozigot ailevi hiperkolesteroleminin kardiyovasküler komplikasyonları

- HoAH hızlanmış ateroskleroz ile karakterizedir, genellikle aort köküne etki eder, ancak diğer vasküler bölgeler de etkilenebilir.
- İlk majör kardiyovasküler olaylar çoğunlukla ergenlik sırasında görülür, hastalar LDLR-negatif ve/veya tedavisiz olduğunda muhtemelen daha genç yaşta görülebilir.
- Küçük çocuklarda, erken semptomlar ve bulgular çoğunlukla kapak seviyelerinde yoğun kolesterol birikmesine bağlı olarak aort stenozu ve yetmezliği ile bağlantılıdır.
- Aort kapağı ve kapak üst bölgesi aort hastalıklarının kolesterol düzeyi düşürüldüğünde bile ilerleyebildiğinden, belirtisiz aort, karotid ve koroner kalp hastalığı için düzenli tarama endikedir.

Küçük çocuklarda ilk semptomlar ve belirtiler sıklıkla aort stenozu ve yetmezliği ile bağlantılıdır.² Hem koroner aterosklerozun neden olduğu azalmış oksijen desteğinden hem de sol ventrikül hipertrofinin ve sol ventriküler akımın engellenmesinin sonucu olarak artmış sol ventriküler talepten kaynaklanan anjina pektoris, ilerleme hızına ve fenotipin şiddetine bağlı olarak her yaşta görülebilir (Kutu 2).

Subklinik ateroskleroz taraması

Erken başlangıçlı ağır AKVH ve HoAH'de hızlı ilerleme yüksek risk teşkil ettiğinden, subklinik aort ve koroner kalp hastalığı (KKH) için düzenli tarama endikedir. Bu Uzlaşım Paneli, hastalara tanıda kapsamlı bir KV değerlendirmesi yapılmasını, takiben yılda bir kalp ve aortun Doppler ekokardiyografisi ile değerlendirilmesini ve mümkünse radyasyon maruziyetini ve subklinik hastalığın ağırlığını da göz önünde bulundurarak 5 yılda bir veya klinik olarak endi-

ke ise daha sık olarak bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografisi (BTKA) yapılmasını önermektedir. Bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografisi kireçlenmiş ve kireçlenmemiş plaklara göre luminal obstrüksiyonu saptayabilir²⁷ ve çocuğun yaşının izin vermesi koşuluyla sonuçlar miyokard stres testine ait olanlarla birleştirilebilir. Stres testi subklinik hastalığın tespiti için çok optimal olmasa da BTKA'ya veya kardiyak manyetik rezonans görüntülemesine (MRG) erişimin sınırlı olduğu yerlerde kullanılabilir. Genç bireylerin radyasyona maruziyeti ile ilgili kaygılar nedeniyle, BTKA uygulaması radyasyon maruziyetinin beden ağırlığına göre uyarlanabildiği, en az 64 ve tercihen 320 detektörlü veya iki kaynak tarayıcılı BT tarayıcılarda gerçekleştirilmelidir.²⁸ Aortun aterosklerotik yükü de MRG²⁹ veya trans-özofajeal ekokardiyografi ile değerlendirilebilir.³⁰

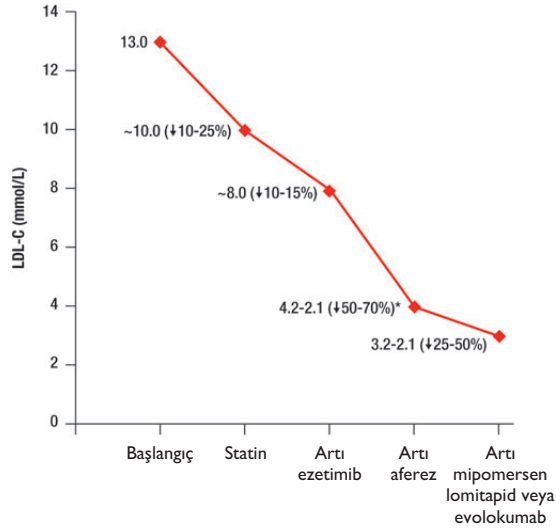
Stres testi ve invazif koroner anjiyografi, iskemiyi veya kapak bozukluğunu düşündüren klinik semptomlu hastalarda veya noninvazif kardiyak değerlendirmesine ait bulgular olduğunda endikedir. Yüksek ostiyal tıkanıklık oranı, ani ölüm riski ve yaştan dolayı stres testine girememeye söz konusu olduğunda, invazif anjiyografi ağır etkilenmiş küçük çocuklarda endike olabilir. Bunun deneyimli bir pediatrik girişimsel kardiyolog tarafından yapılması gerekir. Koroner revaskülarizasyon ağır KKH için ve aort kapağı replasmanı ağır sol ventrikül çıkım yolu tıkanıklığı durumunda endikedir. Her iki cerrahide de, aort kökünde dikkatli olunmalıdır, çünkü aort kökü genellikle aterosklerotik plaklar ve kalsifikasyon yüzünden ciddi tehdit altındadır. Aort kapağı replasmanında aort kökünün rekonstrüksiyonu gerekli olabilir.³¹ Bu hastalar, farmakolojik antitrombotik ilaç tedavisi, kapak protezi veya aort nakli durumunda endokarditi önleme ve kapak veya koroner bozukluğu düzeltmeye yönelik cerrahi girişim gibi tedavi ölçütlerini optimize etmek üzere yakın işbirliğinde çalışan bir lipidolog ve kardiyologun dahil olduğu bir uzman ekip tarafından takip edilmelidir.

Homozigot ailevi hiperkolesteroleminin güncel tedavisi

HoAH ile ilişkili AKVH komplikasyonları söz konusu olduğundan, yükselmiş LDL-K düzeylerinin yükünü azaltmak kritik önemdedir. Az doymuş yağlı, düşük kolesterolü, kalp için sağlıklı bir diyet HoAH'li tüm hastalarda teşvik edilmelidir, ancak katı bir şekilde uyulduğunda bile diyetin hiperkolesteroleminin şiddeti üzerindeki etkisi küçüktür. Hastalar aktif olmaya teşvik edilmelidir. Aort stenozu anjinayı hızlandırabileceği ve eforda senkoba neden olabileceği için spor etkinliklerine başlamadan önce aortun ve koroner ostiyal tutulumun özenle değerlendirilmesi önerilir. Tedavide bir yandan sigara alışkanlığı, yüksek tansiyon ve diyabet gibi diğer risk faktörleri agresif olarak hedeflenmeli ve ASA'nın asemptomatik hastalarda faydası hatırlanmalıdır, ancak en önemli amaç LDL-K düzeylerinin düşürülebildiği kadar çok düşürülmesidir.

İlaç tedavisi

Bu Uzlaşım Paneli, tedavinin klinik AKVH başlangıcını geciktirebileceğine yönelik bulgular temelinde lipit düşürücü tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlanmasını kesinlikle önermektedir.^{2,21} Son yayımlanan kılavuzlara uygun olarak,⁴ HoAH'deki LDL-K hedefleri <2,5 mmol/L (<100 mg/dL) [çocuklarda <3,5 mmol/L (<135 mg/dL)] veya klinik AKVH'li yetişkinlerde <1,8 mmol/L'dir (<70 mg/dL).



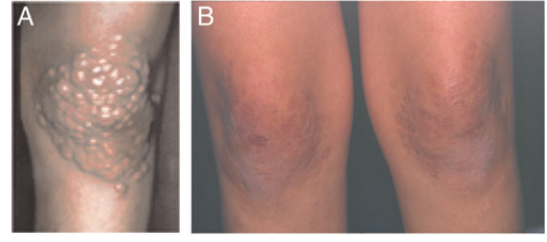
Şekil 7 Homozigot ailevi hiperkolesterolemide statin, ezetimib, birleşik mipomersen, lomitapid veya evolokumab tedavisi ve lipoprotein aferezinin toplam düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol üzerine düşürücü etkileri. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü azalma yüzdesi başlangıçtaki düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü değerlerine bağlıdır. *Şekilde tek aferez tedavisinden sonra düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolündeki düşme gösterilmiştir. Tedaviden sonra ulaşılan düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü düzeyi yüksek başlangıç değerli hastalarda daha yüksektir. Ancak, tedaviden sonraki yeniden yükselme (rebound) eğrileri aşağı yukarı paraleldir. Bkz. Schuff-Werner ve ark.⁴³

Bununla birlikte, bu gibi hedefler 'hırslı' hedefler olduğundan tedavi seçeneklerinin risk-fayda değerlendirmesi özenle yapılmalıdır. Bu Panel, HoAH'nin genetik ve fenotipik heterojenliğinin geleneksel ve yeni lipit düşürücü tedavilere verdiği yanıtta son derece değişken olabileceğini kabul etmektedir.

Statinlerin, reseptör negatif olan kişilerde bile HoAH tedavisinin temel dayanağı olarak kanıtlanmış etkinlikleri vardır,³²⁻³⁶ aynı zamanda KV mortalite ve tüm nedenlere bağlı ölümü azalttığı gösterilmiştir.²¹ Ancak en etkili statinlerin en yüksek dozlarında bile çoğu hastanın LDL-K plazma düzeylerinde %10-25'lik mütevazı azalmalar gözlenir. Otozomal resesif hiperkolesterolemi tedaviye nispeten daha fazla yanıt verir görünmektedir.³⁷ Kolesterol emilim inhibitörü ezetimibin eklenmesi LDL-K düzeylerini %10-15 arası bir değerde daha da düşürerek³⁸ LDL-K düzeylerinde %30-40'lık bir azalma sağlar ve nispeten düşük maliyetlere advers olaylar en aza iner (Şekil 7). Statinlerin safra asiti bağlayıcıları, niacin, fibratlar ve probukol dahil kolesterol düşürücü diğer ilaçlarla birleştirilmesi HoAH'de başarıyla kullanılmıştır ve her ne kadar kullanımları tolere edilebilirlik ve bulunabilirlikle sınırlanmış da olsa LDL-K düzeylerini daha fazla düşürdüğü kabul edilebilir.

Lipoprotein aferezi

Pahalı ve zaman alan bir tedavi yaklaşımı olmasına karşın yapılabiliyorsa LDL-K'nin ekstrakorporal yoldan uzaklaştırılması HoAH

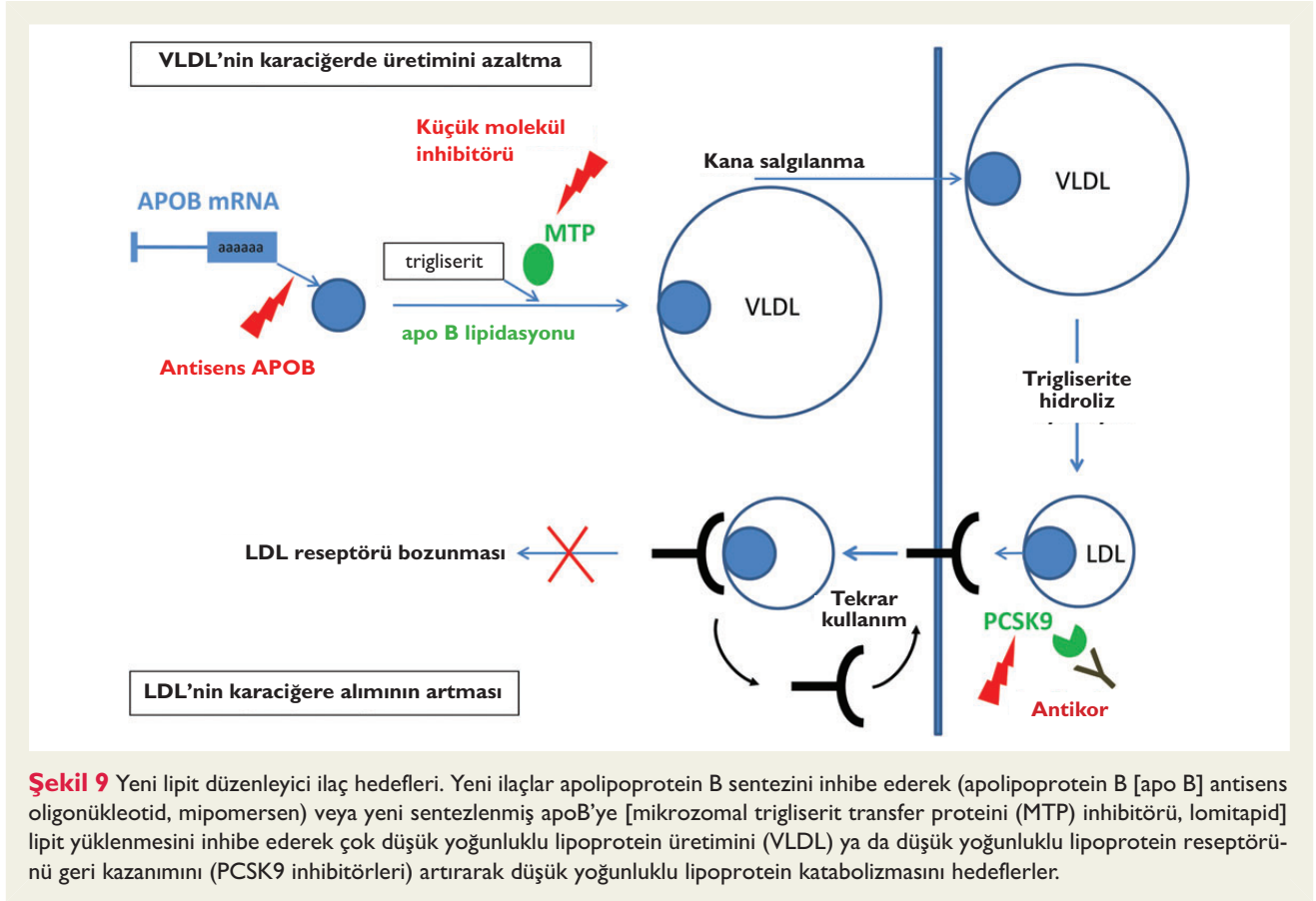


Şekil 8 ARH geninde mutasyon taşıyan bir homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastasında haftalık lipoprotein aferezinde başlamadan önceki (A) ve 4 yıl sonrasını (B) gösteren örnek vaka. Hastanın erken çocukluğunda dizlerinde (sağ diz gösterilmiştir), dirseklerinde, kabasında ve Aşil tendonunda yoğun ksantomalarla birlikte yüksek toplam ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri [21,9 mmol/L veya ~850 mg/dL; lipoprotein(a) 75 mg/dL] saptanmıştır. 4 yıllık tedaviden sonra (statin, ezetimib ve lipoprotein aferezi), diz, kaba ve dirsek ksantomalarında tam gerileme görülmüştür. Son rapordaki düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri aferezden önce ve sonra 5,7 mmol/L (~220 mg/dL) ve 1,8 mmol/L (70 mg/dL) olmuştur; lipoprotein(a) düzeyleri ise sırasıyla 50 ve 16 mg/dL'dir. Fotoğraf Prof. Elisabeth Steinhagen-Thiessen tarafından temin edilmiştir.

için önemli bir ek tedavidir.³⁹⁻⁴² Başlangıçtaki selektif olmayan plazma değişimi (plazmaferez) yaklaşımının yerini aterojenik lipoproteinlerin selektif yoldan atılmasına yönelik çeşitli yöntemler almıştır.⁴³ Tek bir tedavi seansı plazma LDL-K düzeylerini tedavi öncesi düzeylere göre %55-70 düşürebilir, haftada bir yapılan aferezle normale yakın LDL-K düzeylerine ulaşılır. Uzun süreli tedavi çoğunlukla deri ksantomalarının gerilemesiyle sonuçlanır (Şekil 8). Aferezin yan etkileri arasında hipotansiyon, karın ağrısı, bulantı, hipokalsemi, demir eksikliği anemisi ve alerjik reaksiyonlar vardır. Bunlar nadiren ciddidir ancak güçten düşürebilir. Kullanılan yöntemle ilgili olarak, özellikle dekstran sülfat LDL emilimi ve hemoperfüzyon yöntemlerinde, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile eşlik eden tedavi ağır hipotansiyon riski nedeniyle kontrendikedir.⁴⁴

Randomize çalışmalar olmamasına karşın, uzun süreli lipoprotein aferezinin plak gerilemesine ve/veya stabilizasyonuna fayda sağlayabileceğine ve prognozu iyileştirebileceğine yönelik ve kapsamlı olarak incelenmiş⁴³ klinik bulgular vardır ve bunlar HoAH'de ve özellikle ağır fenotiplerde maliyet etkindir (Çevrimiçi ek materyallere bakın). Lp(a)'da büyük düşüşler dahil⁴² diğer etkilerin KV prognozuna fayda sağlayıp sağlamadığı henüz kesin değildir. Birikmiş veriye istinaden, afereze ne kadar erken başlanırsa prognozun o kadar iyi olduğu kuvvetli bir şekilde görülmektedir. Uygulamada, tedaviye başlama yaşı ve tedavinin sıklığı LDL-K hedefine ulaşmak için uygulanabilirlik, maliyet ve klinik ihtiyaç arasında bir dengeyi temsil eder. Yaşı çok küçük hastalarda (~2 yaş),^{45,46} damara erişim bir sorun olabilir, ancak periferik damar kanülü ile bu sağlanabilir. En uygun kuramsal sıklık haftada bir uygulama olmasına karşın, çoğu merkezde hastalar 2 haftada bir tedavi edilir. Lipoprotein aferezinin gebelik sırasında devam edilebilir.^{40,42}

Güncel kılavuzlara uygun olarak,³⁹⁻⁴¹ bu Uzlaşım Paneli, HoAH'li hastalarda lipoprotein aferezinin değerlendirilebileceğini önermektedir. Tedaviye olabildiğince erken, ideal olarak 5 yaşına kadar başlanmalı ve 8 yaştan sonra kalınmamalıdır, tabii bu



durum ve tedavi sıklığı merkezlere erişim, hastalığın şiddeti, mali olanaklar ve hastanın tercihleri arasında bir dengeyi temsil eder.

Karaciğer transplantasyonu ve diğer cerrahi yaklaşımlar

Karaciğer transplantasyonu, LDL'nin temizlenmesinde en etkin olan karaciğerdeki moleküler kusuru düzelterek LDL-K düzeylerinde belirgin bir iyileşme elde eder.¹ Tek başına veya kalp transplantı⁴⁷⁻⁴⁹ ile kombine biçimde başarılı bir tedavi stratejisi olmasına karşın, transplantasyon sonrası cerrahi komplikasyonlar ve mortalite kaynaklı yüksek risk, donör yetersizliği ve yaşam boyu süren bağışıklık baskılayıcı tedaviye ihtiyaç dahil belirgin dezavantajları vardır.⁵⁰ Kısmi ileal baypas veya portakaval şant uygulaması önerilmez, ancak çok ağır fenotipleri olan hastalarda daha etkili tedavilere sınırlı erişim olduğunda bu değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, bu Uzlaşım Paneli, HoAH yönetiminde yaşam biçimi, statin tedavisi (tek başına veya diğer lipid düşürücü ilaçlarla) ve lipoprotein aferezinin bir kombinasyonuna ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. Daha 'hafif' fenotipli hastalarda LDL-K hedefine ulaşmak için bu yaklaşım yeterli olabilse de Panel, HoAH'nin genellikle mevcut lipid düşürücü tedavilere karşı inatçı olduğunu ve aferez uygulamasında kısıtlamalar olduğunu kabul etmektedir. Farklı etki mekanizmalarına sahip yeni lipid düşürücü ilaçlar bu hastalığın yönetimini geliştirebilir (Şekil 9).

Düşük yoğunluklu lipoprotein üretimine etki eden yeni tedavi yaklaşımları

Lomitapid ve mipomersen FDA (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından sırasıyla ≥ 18 ve ≥ 12 yaşlı HoAH hastalarında eşlik eden tedavi olarak kısa bir süre önce onaylanmıştır; lomitapid ayrıca EMA (Avrupa İlaç Ajansı) tarafından da ruhsatlandırılmıştır. Farklı stratejilerle farklı proteinleri hedeflemelerine karşın, iki ilaç da apoB içeren lipoproteinlerin dolaşımdan çıkarılmasını artırmak yerine üretilmelerine ve salgılanmalarına etki eder.^{51,52} HoAH, LDL'nin kan dolaşımından atılmasındaki ileri derece bir bozuklukla karakterize olduğundan, bu yeni ilaçlar hiperkolesterolemi tedavisinde umut veren bir yaklaşımı temsil etmektedir.

Lomitapid

Lomitapid, trigliseritleri ve fosfolipitleri sırasıyla barsak ve karaciğerde toplanmaları sırasında şilomikron ve VLDL'ye transfer etmekten sorumlu mikrozomal trigliserit transfer proteininin (MTP) oral bir inhibitörüdür.⁵³ MTP'yi inhibe etmek bu lipoproteinlerin dolaşıma salgılanmasının azaltılmasına yol açar. HoAH hastaları üzerine açık etiketli bir çalışmada, LDL aferezini içeren standart tedaviye ek olarak maksimum tolere edilen dozlardaki lomitapid, 26. haftada plazma LDL-K ve apoB düzeylerini ~ 50 ve Lp(a)'yı

da ~%15 düşürmüş, devam edilen 12 aylık bir takipte kalıcı LDL-K azalması elde edilmiştir.¹²

En sık gözlenen advers olaylar gastrointestinal semptomlar ve karaciğerde yağ birikmesidir. Gastrointestinal advers olaylar (örn. bulantı, kabızlık ve ishal) düşük yağlı diyetin uygulanmasıyla (<%20 enerji yağdan alınır), kombine olarak kademeli doz yükseltme rejimiyle ve dozların yemekler dışında verilmesiyle azaltılmıştır. 12 10 hastada (%34) alanin aminotransaminazın (ALT) üst normal sınırında (ULN) >3 x artışlar kaydedilmiştir.¹² 26. haftada %9 medyan düzeye kadar (aralık %0–34) ve 78. haftada %8 (%0–19) karaciğerde yağ birikmesi gözlenmiştir.¹²

Mipomersen

Mipomersen, deri altı enjeksiyonu ile uygulanan, apoB'nin mesajı ribonükleik asitini (mRNA), ana LDL proteinini ve onun öncülü olan VLDL'yi hedefleyen ikinci nesil bir antisens oligonükleotididir. Mipomersen, apoB mRNA translasyonunu ve apoB'nin ribozom tarafından sentezini azaltarak VLDL salgılanmasının azalmasına yol açar.⁵¹ HoAH hastalarında yapılan plasebo kontrollü çift kör çalışmada, mipomersen (standart lipit düşürücü tedavinin üzerine haftada 200 mg), 26. haftada plazma LDL-K düzeylerinde başlangıca göre plaseboya karşı (ortalama %25), apoB'de (%27) ve Lp(a)'da (%31) ek azalmalar elde etmiştir.⁵⁴ En sık kaydedilen advers olaylar enjeksiyon yeri reaksiyonları (hastaların %76'sında), genellikle enjeksiyondan 2 gün sonra görülen ve kimisi uzun süren grip benzeri semptomlar olmuştur.⁵⁴ Mipomersen tedavisi sırasında ALT'de yükselmeler kaydedilmiştir; hastaların %12'sinde, karaciğer yağ içeriğinde eş zamanlı artışların görüldüğü veya görülmeyeceği üst normal sınırdan >3 x artışlar gözlenmiş, ancak bunların çoğu tedaviye devam edilirken daha sonra düşmüştür.⁵⁴ Karaciğer yağ içeriği mipomersen HoAH çalışmasında düzenli olarak ölçülmemiştir, bununla birlikte HeAH'si olanlar dahil hiperkolesterolemi hastalarında, 28 haftalık tedaviden sonra ~%5 (aralık %1–37) medyan artış gözlenmiştir.⁵⁵

Hem lomitapid hem de mipomersen tedavileri sırasında gözlenen artmış karaciğer yağ içeriği etkinlik ile ilişkili olabilir.^{12,54} Eldeki sınırlı veriler, tedavinin durdurulmasını takiben bu etkinin geri çevrileceğini düşündürmektedir. Olası karaciğer toksisite riski nedeniyle, iki ilaç da kullanımı sınırlandırılarak ruhsatlandırılmıştır. LDL-K'nin önemli düzeylerde düşürülmesiyle ilişkili potansiyel KV avantajları, çok yüksek riskli bu gibi hastalarda kuramsal olarak artmış steatohepatit ve fibroz riskine muhtemelen ağır basmasına karşın uzun süreli etkinliğin, sonuçların ve karaciğer güvenliğinin sistematik olarak değerlendirilmesi kesinlikle gereklidir. Ayrıca, iki ilacın da uzun süreli kullanımı kısıtlayabilecek advers olayları vardır. Lomitapid kuvvetli ve orta düzey CYP3A4 inhibitörleriyle de kontrendikedir. Lomitapid yaşı <18 olan HoAH hastalarında ve mipomersen de yaşı <12 olan veya aferez alan hastalarda değerlendirilmediğinden, hızlı ilerleyen ateroskleroz olması durumunda ve diğer tedavi seçenekleri kullanılmışsa bu hastalarda tedavi yalnızca özel bir erişim aracılığı ile değerlendirilmelidir.

Kuşkusuz, statinler ve diğer lipit düşürücü ilaçlar, aferez ve yeni tedavi seçenekleriyle karşılaştırıldığında dünyanın her yerinde makul fiyata temin edilebilir. Bu yaklaşımların yüksek maliyetleri düşürücü olabilese de nadir görülen HoAH'yi yeterli düzeyde tedavi etmenin toplam maliyeti düşük kalmaktadır ve bu durum ilişkili KV komplikasyonlarını tedavi etmenin maliyetiyle dengelenmektedir.

Gelecekteki seçenekler

Bir dizi yeni ilaçlar HoAH için de tedavi seçeneği olabilir. PCSK9'u hedefleyen monoklonal antikor tedavileri geliştirilmektedir (Şekil 9). HeAH hastalarında, bu tedavi plazma LDL-K düzeylerini, eşlik eden lipit düşürücü tedaviye ek olarak %65'e kadar düşürmüştür.^{56,57} Sonrasında, bir kavram kanıtı çalışması, reseptör defektif olan HoAH hastalarında evolokumabın (2 haftada bir deri altına uygulanan AMG 145, 420 mg) plazma LDL-K düzeylerini %26 (ortalama 3,0 mmol/L) oranında düşürdüğünü göstermiştir;⁵⁸ plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmasında evolokumab LDL-K düzeylerini %31 düşürmüştür.⁵⁹ Belirgin derecede yüksek PCSK9 düzeylerinin statinlerle tedavi edilsin veya edilmesin HoAH ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde,⁶⁰ LDLR-defektif mutasyonları veya PCSK9 fonksiyon kazandırıcı mutasyonları olan deneklerde yardımcı tedavi olarak PCSK9 inhibitörlerinin kullanımı, LDL-K düşüşünü optimize ederek ek bir tedavi yaklaşımı sağlar. Ayrıca, kolesterol ester transfer proteini (CETP) inhibitörlerinin, apoB içeren lipoproteinlerin temizlenmesini artırarak LDL-K ve Lp(a) düzeylerini önemli derecede düşürdüğü gösterilmiştir.⁶¹ Ön bulgular, statin ile kombine kullanımın HoAH'de etkili olabileceğini düşündürmektedir.⁶²

Son olarak, HoAH'de karaciğer transplantasyonunu takiben ağır hiperkolesteroleminin hızla giderilmesi, gen replasmanı ile LDL-R'nin karaciğerde ekspresyonunun, yalnızca LDL-K düzeylerini düşürmekle kalmayıp aynı zamanda HoAH hastalarını mevcut veya yeni tedavilere daha fazla yanıt vermesine neden olduğu hipotezine kuvvetli destek sağlar. Gerçekten de, gen replasmanı tedavisini araştıran ilk çalışmalar LDLR'nin bazı HoAH hastalarında geçici ekspresyonunu ortaya koymuştur.⁶³ İnsan özellikleri verilmiş fare modelleriyle yapılan ve AAV8 tabanlı gen tedavisi yaklaşımının kullanıldığı HoAH çalışmalarındaki son başarılar, gelecekteki gelişmeleri desteklemektedir.⁶⁴

Diğer sorunlar

Hiperkolesteroleminin farmakolojik tedavisine ek olarak, HoAH hastasının yönetimi başka konuları da ele almalıdır (Kutu 3). HeAH tanısı psikososyal işlevi ve yaşam kalitesini etkileyebilirken, HoAH hastaları için daha da fazla geçerli olan bu durum, rutin hasta bakımına psikolojik desteğin eklenmesine olan ihtiyacı ortaya koyar.⁶⁵ Dolayısıyla, bu Panel, anne baba ve çocuklara HoAH ile ilgili gerekli eğitimin verilmesini tavsiye eder, zira bu, tedavileriyle ilgili ortak karar mekanizmasının temelini oluşturur.

Doğum kontrol yöntemi ve gebelik kadın hastalarda uygun şekilde tartışılmalıdır; HoAH'de hormon kontrolü genellikle kontrendike olduğundan diğer doğum kontrol yöntemleri kuvvetle tavsiye edilir (Kutu 3). Gebeliğin sonuçları, yani ilaç tedavisinin kesilmesine bağlı hiperkolesteroleminin ağırlaşmasına eşlik eden östrojen ve progesteron düzeylerinin lipoprotein metabolizmasına etkileri^{66,67} ile birleşince dikkate değerdir. Uygun çalışmalar olmadığından ve mevcut deneyimler ışığında, bu Uzlaşım Paneli gebe kalmak isteyen kadınlarda kapsamlı bir tartışmayı ve ayrıntılı KV değerlendirmesini tavsiye eder. Gebelik kontrendike olmadığı durumlarda, lipoprotein aferezi kesinlikle önerilir.

Kutu 3 EAS Uzlaşı Paneli tavsiyelerinin özeti

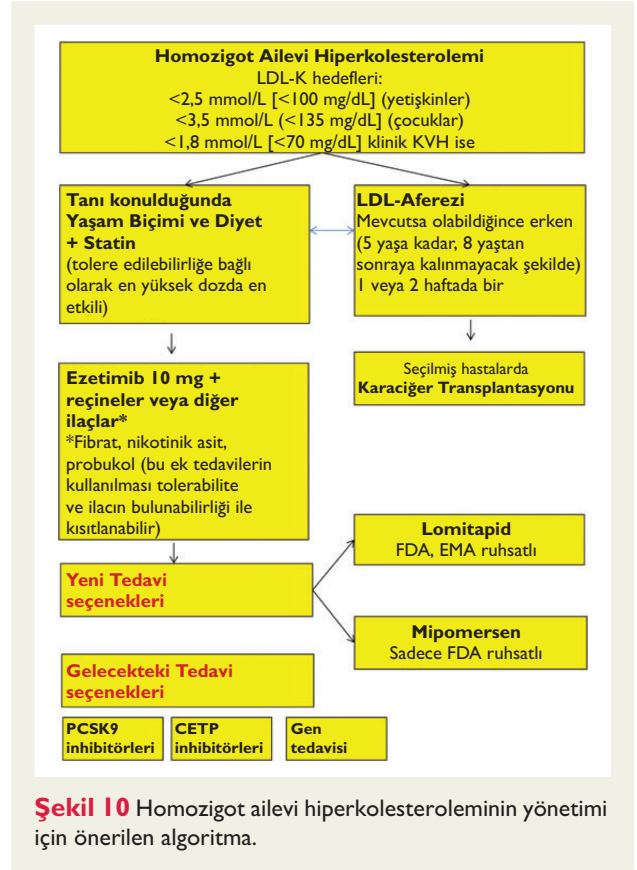
- Tanı; tanı kriterleri için Kutu 1'e bakın
 - Kuşku taniya sahip hastalar, gerekli kapsamlı yönetim için uzman bir merkeze sevk edilmelidir
 - Şu değerlendirmeler için genetik analiz düşünülebilir:
 - Klinik tanıyı doğrulama
 - Aile üyelerinin test edilmesine olanak tanıma (ters basamaklı tarama)
 - Klinik belirtilerin HoAH ile heterozigot AH arasında bir sınırdaki olduğu durumlarda taniya yardımcı olma
- Subklinik AKVH taraması

Hastalar tanı konulurken kapsamlı KV değerlendirmesinden geçmeli, daha sonra bunu kalp ve aortun Doppler ekokardiyografisi ile yılda bir değerlendirilmesi, stres testi ve mümkünse 5 yılda bir veya gerektiğinde daha sık olarak bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografisi ile izlemelidir.
- Yönetim
 - Güncel HoAH yönetimi yaşam biçimi, statin tedavisi (ezetimibli veya ezetimibsiz) ve mümkünse lipoprotein aferezinin kombinasyonuna odaklanmaktadır.
 - Lipit düşürücü tedaviye olabildiğince erken başlanmalıdır.
 - HoAH'li tüm hastalarda lipoprotein aferezi değerlendirilmeli ve buna olabildiğince erken, ideal olarak 5 yaşına kadar başlanmalı ve 8 yaştan sonra kalınmamalıdır.
 - Lomitapid ve mipomersen, HoAH'li hastalarda plazma LDL-K düzeylerini daha da düşürmek için gerekli ek tedaviler olarak değerlendirilmelidir.
- Diğer sorunlar
 - Doğum kontrol yöntemi ve gebelik kadın hastalarda temel sorunlardır ve uygun şekilde tartışılmalıdır. HoAH'de hormonal doğum kontrol yöntemi genellikle kontrendikedir olduğundan mutlaka diğer doğum kontrol yöntemleri tavsiye edilir. Gebe kalmak isteyen kadınlara tavsiyelerde bulunulmalı ve bu hastalar ayrıntılı KV değerlendirmeden geçmelidir. Gebeliğin kontrendike olmadığı durumlarda kadınlar LDL aferezinde kalmalıdır.
 - Psikolojik destek rutin bakıma entegre edilmelidir. Hasta ve aile destek gruplarının kesinlikle bir rolü vardır.
 - İşlevsel veya kozmetik nedenlerle derideki veya tüberöz olan büyük ksantomaların alınması için cerrahi yol değerlendirilebilir.

Uzlaşı Paneli tavsiyeleri

Bu Uzlaşı Panelinin tavsiyeleri Kutu 3'te özetlenmiştir. HoAH tanısının erken konması ve lipit düşürücü tedaviye erken başlanması çok önemlidir. Genetik testler yoluyla kesin HoAH tanısı genellikle konulabilir de, klinisyenler bazı hastalarda genetik doğrulamanın gözden kaçabileceğinin bilincinde olmalıdır.⁴ HoAH'nin genetik heterojenliğinin önceden sanılandan daha büyük bir düzeyde fenotipik değişkenliğe dönüştüğüne dair yeni bulgular ışığında, LDL-K plazma düzeyleri tanı için tek ölçüt olmamalıdır.

Mevcut HoAH yönetimi, yeni kılavuza uygun şekilde yaşam biçimi değişikliği ile birlikte, sıklıkla ezetimib ile ve lipit düzenleyici tedavilerle kombine olarak maksimum statin tedavisine ve yardımcı olarak lipoprotein aferezine odaklanmalıdır (Şekil 10).^{4,68} Bu tedavi çokluğuna karşın, HoAH'li birçok hastanın önerilen



Şekil 10 Homozigot ailevi hiperkolesteroleminin yönetimi için önerilen algoritma.

LDL-K hedeflerine ulaşmadığı ve bu nedenle yüksek KV risk altında olduğu görülmektedir. Bu hastalar için lomitapid ve mipomersenin spesifik olarak HoAH'de ek tedavi olarak yakın zamanlarda ruhsatlandırılması, yeni CETP inhibitörlerinin ve PCSK9 bağışıklık tedavisinin potansiyeliyle birlikte değerlendirildiğinde LDL-K'nin mevcut tedavi standartlarına ilaveten daha da düşürülmesi olanağını sunmaktadır. Ülkeden ülkeye değişebilen risk-fayda ve maliyet değerlendirmesine tabi olan bu ilaç tedavileri, bu nadir ve yaşamı tehdit eden kalıtsal metabolik hastalığa sahip hastalar için daha iyi klinik sonuçlar anlamına gelebilir.

Ek materyal

Ek materyale İnternet üzerinden European Heart Journal sayfalarından ulaşılabilir.

Teşekkür

R.A.H., Jacob J. tarafından desteklenmektedir. Western Ontario Üniversitesi'ndeki Wolfe Ayrıcalıklı Tıbbi Araştırmalar Kürsüsü, Edith Schulich Vinet Kanada İnsan Genetiği (Katman I) üzerine Araştırma Kürsüsü, Kardiyovasküler Araştırmalarda Martha G. Blackburn Kürsüsü ve CIHR (MOP-13430, MOP-79523), Ontario Kalp ve İnme Vakfı (NA-6059, T-6018) ve Ontario Genomik Enstitüsü aracılığıyla Genome Canada işletme hibeleri. S.E.H., Britanya Kalp Vakfı tarafından desteklenmektedir. Panel, editörlük desteği için Jane Stock'a (Londra, Birleşik Krallık) minnettardır.

Finansman

Ailevi Hiperkolesterolemi üzerine Avrupa Ateroskleroz Derneği Uzlaşma Paneli Amgen, Aegerion, AstraZeneca, Genzyme, Hoffman-La Roche, Kowa Europe, Novartis ve Sanofi-Aventis/Regeneron şirketlerinin kısıtlanmamış eğitim hibeleriyle desteklenmektedir. Bu şirketler Uzlaşma Paneli toplantılarında yer almamıştır, bu yazının hazırlanmasında veya içeriğinde bir rolleri yoktur ve nihai belgeyi onaylamaya ya da reddetmeye yönelik hiçbir hakları yoktur. Bu makalenin Açık Erişim yayımlama masraflarını ödeme finansmanı Avrupa Ateroskleroz Derneği tarafından sağlanmıştır.

Çıkar çatışması: Konferanslar/danışma kurulları hizmetlerinin ücretleri, danışmanlık, seyahat desteği ve/veya araştırma hibeleri için şunların açıklamaları verilmiştir: Abbott (SOLVAY) (H.N.G., O.S.D., G.F.W., K.G.P., K.K.R.); Aegerion Pharmaceuticals (M.C., E.B., R.D.S., R.A.H., B.G.N., M.A., A.L.C., G.K.H., P.T.K., K.G.P., K.K.R., M.J.C.); Amgen (H.N.G., F.J.R., R.D.S., R.A.H., B.G.N., E.S.T., G.F.W., M.A., A.L.C., G.K.H., P.T.K., L.M., K.G.P., K.K.R., M.J.C.); AstraZeneca (E.B., H.N.G., R.D.S., B.G.N., O.S.D., G.F.W., M.A., J.B., A.L.C., L.M., K.G.P., K.K.R., M-R.T., O.W., M.J.C., E.S.); Boehringer-Ingelheim (H.N.G., G.F.W., K.G.P., M-R.T.); Bristol-Myers-Squibb (H.N.G., R.D.S., K.G.P.); Danone (E.B., L.M., M.J.C.); Daiichi (K.K.R.); Fresenius (K.G.P.); Genfit (E.B., G.F.W.); Genzyme (E.B., H.N.G., R.D.S., M.A., A.L.C., G.K.H., K.G.P., M-R.T., M.J.C.); Hoffman-La Roche (E.B., H.N.G., M.A., K.G.P., M-R.T., K.K.R., M.J.C.); Merck (E.B., H.N.G., R.D.S., R.A.H., B.G.N., O.S.D., E.S.T., G.F.W., M.A., J.B., A.L.C., L.M., K.G.P., K.K.R., O.W., M-R.T., M.J.C., E.S.); ISIS Pharmaceuticals (F.J.R., R.D.S., B.G.N.); Janssen (H.N.G.); Kaneka (K.G.P.); Kowa (H.N.G., M.A., A.L.C., L.M., K.G.P., K.K.R., M-R.T., M.J.C.); Kraft (E.B.), Lilly (A.L.C., K.K.R., M-R.T.); Mediolanum (M.A.); Novartis (H.N.G., L.M., K.G.P., K.K.R., M-R.T.); Novo-Nordisk (R.D.S., J.B., K.K.R., M-R.T.); Pfizer (H.N.G., R.D.S., R.A.H., B.G.N., O.S.D., E.S.T., G.F.W., J.B., A.L.C., G.K.H., K.K.R., M-R.T., O.W., M.J.C., E.S.); Raxisio (P.T.K.); Sanofi-Aventis/Regeneron (M.C., E.B., H.N.G., F.J.R., R.D.S., R.A.H., B.G.N., O.S.D., E.S.T., G.F.W., M.A., J.B., A.L.C., J.C.D., G.K.H., L.M., K.K.R., A.F.H.S., M-R.T., O.W., M.J.C.; E.S.); Synageva (G.K.H.); Tribute (R.A.H.); Unilever (E.B., P.T.K., M.J.C.); Valeant (R.A.H.); VRN (J.C.D.). C.B., S.E.H., J.A.K., P.P., A.T.H. ve A.W. hiçbir çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

Ek

Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) Uzlaşma Paneli

Yazım kurulu: Marina Cuchel (Translasyonel Tıp ve Terapötik Enstitüsü, Pennsylvania Üniversitesi, Philadelphia, ABD), Eric Bruckert (Pitié-Salpêtrière Üniversite Hastanesi, Paris, Fransa), M. John Chapman (INSERM, Pitié-Salpêtrière Üniversite Hastanesi, Paris, France), Olivier S. Descamps (Hopital de Jolimont, Belçika), Henry N. Ginsberg (Columbia Üniversitesi, New York, USA), Robert A. Hegele (Western Ontario Üniversitesi, London, Kanada), Jan Albert Kuivenhoven (Groningen Üniversitesi, Üniversite Tıp Merkezi, Groningen, Hollanda), Børge G. Nordestgaard (Herlev Hastanesi, Copenhagen Üniversitesi Hastanesi, Kopenhag Üniversitesi, Danimarka), Frederick J. Raal (Witwatersrand Üniversitesi, Johannesburg, Güney Afrika), Raul D. Santos (Sao Paulo Üniversitesi, Brazil), Elisabeth Steinhagen-

Thiessen (Evangelisches Geriatriezentrum Berlin gGmbH, Berlin, Almanya), Anne Tybjaerg-Hansen (Rigshospitalet, Kopenhag Üniversitesi Hastanesi, Kopenhag Üniversitesi, Danimarka), Gerald F. Watts (Western Australia Üniversitesi, Perth, Avustralya),

Eşbaşkanlar: M. John Chapman ve Henry N. Ginsberg

Diğer Panel Üyeleri: Maurizio Averna (Palermo Üniversitesi, İtalya), Catherine Boileau (INSERM U698, Paris, Fransa), Jan Bore'n (Gothenburg Üniversitesi, İsveç), Alberico L. Catapano (Milano Üniversitesi ve Multimedica IRCSS Milano, İtalya), Joep C. Defesche (Akademik Tıp Merkezi, Amsterdam, Hollanda), G. Kees Hovingh (Akademik Tıp Merkezi, Amsterdam, Hollanda), Steve E. Humphries (University College London, Birleşik Krallık), Petri T. Kovanen (Wihuri Araştırma Enstitüsü, Helsinki, Finlandiya), Luis Masana (Universitat Rovira and Virgili, Reus, İspanya), Päivi Pajukanta (California Üniversitesi, Los Angeles, ABD), Klaus G. Parhofer (Münih Üniversitesi, Almanya), Kausik K. Ray (St Georges's University of London, Birleşik Krallık), Anton F. H. Stalenhoef (Radboud Üniversitesi Tıp Merkezi, Nijmegen, Hollanda), Erik Stroes (Akademik Tıp Merkezi, Amsterdam, Hollanda), Marja-Riitta Taskinen (Biomedicum, Helsinki, Finlandiya), Albert Wiegman (Akademik Tıp Merkezi, Amsterdam, Hollanda), Olov Wiklund (Sahlgrenska Üniversite Hastanesi, Gothenburg, İsveç).

Panel, Londra ve Lyon'da M.J.C. ve H.N.G.'nin başkanlığındaki toplantılarda iki kez toplanmıştır. İlk toplantıda literatür eleştirel yönden incelenmiş, ikinci toplantıda da birinci taslak gözden geçirilmiştir. M.C., E.B., O.S.D., R.A.H., J.A.K., B.G.N., F.J.R., R.D.S. ve A.T.H. ilk sürüm için birer taslak bölüm veya çerçeve hazırlamış ve tamamlanmış taslak M.C., E.B., M.J.C. ve H.N.G. tarafından gözden geçirilmiştir. Tüm Panel üyeleri kavramı ve tasarımı kabul etmiş, eldeki verilerin yorumlanmasına katkıda bulunmuş ve düzeltmeler önermiştir. Tüm Panel üyeleri sunumdan önce nihai belgeyi onaylamıştır.

Kaynaklar

- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York: McGraw-Hill Information Services Company; 2001, p2863-2913.
- Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, Araujo L, Vohra Y, Defesche JC, Wilson JM, Rader DJ. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2008;102:1438-1443.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. Am J Epidemiol 2004;160:407-420.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Bore'n J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia 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;34:3478-3490.
- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche J, Sijbrands EJG, Roeters van Lennep JE, Stalenhoef AFH, Wiegman A, de Graaf J, Fouchier SW, Kastelein JJP, Hovingh GK. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship and clinical outcome. Eur Heart J 2014; Feb 28. (Epub ahead of print).
- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007;4:214-225.
- Moorjani S, Roy M, Torres A, Be'tard C, Gagne' C, Lambert M, Brun D, Davignon J, Lupien P. Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation

- in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1993;341:1303–1306.
8. Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalu AB, Noto D, Fasano T, Signori A, Fresca R, Averna M, Calandra S. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients 12 M. Cuchel et al. Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on July 23, 2014 with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis* 2013;227:342–348.
 9. Tybjaerg-Hansen A, Jensen HK, Benn M, Steffensen R, Jensen G, Nordestgaard BG. Phenotype of heterozygotes for low-density lipoprotein receptor mutations identified in different background populations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:211–215.
 10. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, Harrison SC, Li K, Drenos F, Karpe F, Neil HA, Descamps OS, Langenberg C, Lench N, Kivimaki M, Whittaker J, Hingorani AD, Kumari M, Humphries SE. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013;381:1293–1301.
 11. Ooi EM, Barrett PH, Watts GF. The extended abnormalities in lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia: developing a new framework for future therapies. *Int J Cardiol* 2013;168:1811–1818.
 12. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Averna MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Propert KJ, Sasiela WJ, Bloedon LT, Rader DJ; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40–46.
 13. Francis GA, Johnson RL, Findlay JM, Wang J, Hegele RA. Cerebral cholesterol granuloma in homozygous familial hypercholesterolemia. *CMAJ* 2005;172:495–497.
 14. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, Kroisboeck S, Geiger H. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2011;158:167.
 15. Macchiariolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccione P, Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2012;379:1330.
 16. Gautschi M, Pavlovic M, Nuoffer JM. Fatal myocardial infarction at 4.5 years in a case of homozygous familial hypercholesterolaemia. *JIMD Rep* 2012;2:45–50.
 17. Björkhem I. Cerebrotendinous xanthomatosis. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:283–287.
 18. Kidambi S, Patel SB. Sitosterolaemia: pathophysiology, clinical presentation and laboratory diagnosis. *J Clin Pathol* 2008;61:588–594.
 19. Hansel B, Carrie A, Brun-Druc N, Leclert G, Chantepie S, Coiffard A-S, Kahn J-F, Chapman MJ, Bruckert B. Premature atherosclerosis is not systematic in phytosterolemic patients: severe hypercholesterolemia as a confounding factor in five subjects. *Atherosclerosis* 2014;234:162–168.
 20. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1996;77:575–580.
 21. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202–2207.
 22. Al-Shaikh AM, Abdullah MH, Barclay A, Cullen-Dean G, McCrindle BW. Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiol Young* 2002;12:105–112.
 23. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223:262–268.
 24. Rallidis L, Nihoyannopoulos P, Thompson GR. Aortic stenosis in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 1996;76:84–85.
 25. Rajendran R, Srinivasa KH, Rangan K, Hegde M, Ahmed N. Supra-valvular aortic stenosis in a patient with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1023.
 26. Awan Z, Alrasadi K, Francis GA, Hegele RA, McPherson R, Frohlich J, Valenti D, de Varennes B, Marcil M, Gagne C, Genest J, Couture P. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:777–785.
 27. Santos RD, Miname MH, Martinez LR, Rochitte CE, Chacra AP, Nakandakare ER, Chen D, Schaefer EJ. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. *Atherosclerosis* 2008;197:910–915.
 28. Siripornpitak S, Pornkul R, Khowsathit P, Layangool T, Promphan W, Pongpanich B. Cardiac CT angiography in children with congenital heart disease. *Eur J Radiol* 2013;82:1067–1082.
 29. Summers RM, Andrasko-Bourgeois J, Feuerstein IM, Hill SC, Jones EC, Busse MK, Wise B, Bove KE, Rishforth BA, Tucker E, Spray TL, Hoeg JM. Evaluation of the aortic root by MRI: insights from patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:509–518.
 30. Koh TW. Aortic root involvement in homozygous familial hypercholesterolemia—transesophageal echocardiographic appearances of supra-valvular aortic stenosis. *Echocardiography* 2005;22:859–860.
 31. Grenon SM, Lachapelle K, Marcil M, Omeroglu A, Genest J, de Varennes B. Surgical strategies for severe calcification of the aorta (porcelain aorta) in two patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol* 2007;23:1159–1161.
 32. Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR, Pappu AS, Stein EA, Laskarzewski P, Mitchell YB, Melino MR. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997;135:244–256.
 33. Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, Pilcher GJ, Marais AD, Firth JC, Kotze MJ, Heinonen TM, Black DM. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;150:421–428.
 34. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, Wilpshaar FW. A dosetitrated and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2008;197:400–406.
 35. Marais AD, Blom DJ, Firth JC. Statins in homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:19–25.
 36. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Oi K, Kubo H, Sakai S, Mikami Y, Imai T, Ito T, Kato H, Endo M, Sato I, Suzuki Y, Hori H. The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* 2000;153:89–98.
 37. Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes GM, Di Scala L, Bellocchio A, Fresca R, Cantafiora A, Arca M, Calandra S, Bertolini S. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis* 2006;188:398–405.
 38. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469–2475.
 39. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, Mandry P, Matthews S, Neuwirth C, Pottle A, le Roux C, Scullard D, Stokes G, Tyler C, Watkins S. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008;98:247–255.
 40. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Ishibashi S, Yamashita S. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:1043–1060.
 41. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MR, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:S1–S8.
 42. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl* 2013;14:19–27.
 43. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012;7:7–14.
 44. Keller C, Gruetzmacher P, Bahr F, Schwarzbeck A, Kroon AA, Kiral A. LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors. *Lancet* 1993;341:60–61.
 45. Stefanutti C, Morozzi C, Petta A. Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia. *Cytokine* 2011;56:842–849.
 46. Coker M, Ucar SK, Simsek DG, Darcan S, Bak M, Can S. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial* 2009;13:121–128.
 47. Maiorana A, Nobili V, Calandra S, Francalanci P, Bernabei S, El Hachem M, Monti L, Gennari F, Torre G, de Ville de Goyet J, Bartuli A. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant* 2011;15:E25–E29.
 48. Ibrahim M, El-Hamamsy I, Barbir M, Yacoub MH. Translational lessons from a case of combined heart and liver transplantation for familial hypercholesterolemia.

- emia 20 years post-operatively. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5:351–358.
49. Kucukkartallar T, Yankol Y, Kanmaz T, Topaloglu S, Acarli K, Kalayoglu M. Liver transplantation as a treatment option for three siblings with homozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant* 2011;15:281–284.
 50. Malatack JJ. Liver transplantation as treatment for familial homozygous hypercholesterolemia: too early or too late. *Pediatr Transplant* 2011;15:123–125.
 51. Crooke ST, Geary RS. Clinical pharmacological properties of mipomersen (Kynamro), a second generation antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:269–276.
 52. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:148–156.
 53. Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:14.
 54. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, Lachmann RH, Gaudet D, Tan JL, Chasan-Taber S, Tribble DL, Flaim JD, Crooke ST. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL-cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998–1006.
 55. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, East C, Donovan JM, Chin W, Tribble DL, McGowan M. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in Homozygous familial hypercholesterolemia 13 Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on July 23, 2014 heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2012;126:2283–2292.
 56. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408–2417.
 57. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, Wu R, Pordy R. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:29–36.
 58. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013;128:2113–2120.
 59. Raal F, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA. Trial evaluating evolocumab, a PCSK9 antibody, in patients with homozygous FH (TESLA): Results of the randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2014;235:e12 [abstract]. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.004.
 60. Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000028.
 61. Millar JS, Brousseau ME, Diffenderfer MR, Barrett PH, Welty FK, Faruqi A, Wolfe ML, Nartsupha C, Digenio AG, Mancuso JR, Dolnikowski GG, Schaefer EJ, Rader DJ. Effects of the cholesterol ester transfer protein inhibitor torcetrapib on apolipoprotein B100 metabolism in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1350–1356.
 62. Raal FJ, Marais AD, Gagne C, Gaudet D, Viljoen J, Hemphill L, Durham K, Thuren T, Shear C. Torcetrapib/atorvastatin substantially raises HDL-C and markedly lowers LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis Suppl* 2007;8:204 (Abstract P023–764).
 63. Grossman M, Rader DJ, Muller DW, Kolansky DM, Kozarsky K, Clark BJ 3rd, Stein A, Lupien PJ, Brewer HB Jr, Raper SE. A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *Nat Med* 1995;1:1148–1154.
 64. Kassim SH, Li H, Bell P, Somanathan S, Lagor W, Jacobs F, Billheimer J, Wilson JM, Rader DJ. Adeno-associated virus serotype 8 gene therapy leads to significant lowering of plasma cholesterol levels in humanized mouse models of homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Hum Gene Ther* 2013;24:19–26.
 65. Kovacs AH, Bendell KL, Colman J, Harrison JL, Oechslin E, Silversides C. Adults with congenital heart disease: psychological needs and treatment preferences. *Congenit Heart Dis* 2009;4:139–146.
 66. De Assis SM, Seguro AC, Helou CM. Effects of maternal hypercholesterolemia on pregnancy and development of offspring. *Pediatr Nephrol* 2003;18:328–334.
 67. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:543–550.
 68. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson VG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014;171:309–325.