



DOI: 10.5281/zenodo.22235904 · UDC: 616.153.922-056.7-07-08

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIALĂ: IMPORTANȚA RECUNOAȘTERII PRECOCE A UNEI BOLI SILENȚIOASE

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: THE IMPORTANCE OF EARLY RECOGNITION OF A SILENT DISEASE

Tatiana Nistor, Mădălina Costin, Viorica Ochișor, Ecaterina Argint

Departamentul de Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Obiective. Acest articol de sinteză își propune să sintetizeze dovezile științifice actuale din literatura de specialitate privind hipercolesterolemia familială cu accent pe mecanismele genetice și fiziopatologice, criteriile de diagnostic, evaluarea riscului cardiovascular și strategiile terapeutice, în vederea optimizării practicii clinice și a prevenției cardiovasculare.

Metode. A fost realizată o sinteză narativă a literaturii de specialitate, cu prioritate pentru ghiduri internaționale, documente de consens, studii clinice, meta-analize și studii observaționale relevante identificate în PubMed/MEDLINE, Cochrane Library și prin consultarea listelor bibliografice ale publicațiilor selectate. Au fost urmărite mecanismele genetice și fiziopatologice, diagnosticul, evaluarea riscului și tratamentul hipercolesterolemiei familiale.

Rezultate. Analiza literaturii bazate pe dovezi arată că hipercolesterolemia familială este determinată predominant de mutații ale genelor receptorului pentru lipoproteine cu densitate joasă (LDLR), apolipoproteina B (APOB) și convertaza proproteină subtilizină/kexină de tip 9 (PCSK9), care conduc la clearance deficitar al colesterolului asociat lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-C) și la expunere cumulativă crescută încă din copilărie. Studiile observaționale și genetice confirmă legătura directă între nivelurile crescute de LDL-C și riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică prematură, independent de alți factori tradiționali. Ghidurile internaționale recomandă utilizarea criteriilor clinice standardizate pentru diagnostic, iar datele din diverse studii demonstrează că screeningul familial crește semnificativ rata de identificare a cazurilor nediagnosticate și permite inițierea precoce a tratamentului.

Rezultatele studiilor clinice randomizate și ale meta-analizelor indică faptul că statinele în doză maximă tolerată reprezintă terapia de primă linie și determină reduceri semnificative ale LDL-C, iar asocierea cu ezetimib produce un efect aditiv suplimentar. Inhibitorii PCSK9 s-au dovedit eficienți în obținerea unor reduceri suplimentare ale LDL-C la pacienții care nu ating țintele terapeutice prin terapia convențională sau care prezintă intoleranță la statine. Dovezile disponibile arată că atingerea țăintelor stricte de LDL-C recomandate de ghidurile ESC, precum și reducerea procentuală semnificativă a LDL-C conform recomandărilor American Heart Association/ American College of Cardiology (AHA/ACC), sunt asociate cu o scădere substanțială a riscului de evenimente cardiovasculare majore. Inițierea precoce și menținerea pe termen lung a terapiei hipolipemice sunt corelate cu reducerea progresiei aterosclerotice și cu îmbunătățirea prognosticului cardiovascular la pacienții cu hipercolesterolemie familială.

Concluzii. Hipercolesterolemia familială este o patologie genetică asociată cu risc cardiovascular crescut, determinat de expunerea precoce și persistentă la valori ridicate ale LDL-C. Diagnosticarea timpurie, screeningul familial și inițierea precoce a terapiei hipolipemice intensive, conform ghidurilor internaționale, sunt esențiale pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare și îmbunătățirea prognosticului pe termen lung.

Cuvinte-cheie: hipercolesterolemie familială, screening în cascade, LDL-C, statine, inhibitori PCSK9

SUMMARY

Objective. This literature review aims to synthesize the current scientific evidence in the literature on familial hypercholesterolemia, with a focus on genetic and pathophysiological mechanisms, diagnostic criteria, cardiovascular risk assessment, and treatment strategies, with a view to optimizing clinical practice and cardiovascular prevention.

Material and methods. A narrative review of the literature was conducted, prioritizing international guidelines, consensus statements, clinical trials, meta-analyses, and relevant observational studies identified in PubMed/MEDLINE, the Cochrane Library, and the reference lists of selected publications. Genetic and pathophysiological mechanisms, diagnosis, risk assessment, and treatment of familial hypercholesterolemia were reviewed.

Results. Evidence-based literature analysis shows that familial hypercholesterolemia is predominantly caused by mutations in the genes of the low-density lipoprotein receptor (LDLR), apolipoprotein B (APOB), and proprotein

convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) genes, which lead to impaired low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) clearance and increased cumulative exposure from childhood. Observational and genetic studies confirm the direct link between elevated LDL-C levels and the risk of premature atherosclerotic cardiovascular disease, independent of other traditional factors. International guidelines recommend the use of standardized clinical criteria for diagnosis, and data from various studies demonstrate that family screening significantly increases the rate of identification of undiagnosed cases and allows early initiation of treatment.

The results of randomized clinical trials and meta-analyses indicate that statins at the maximum tolerated dose are first-line therapy and cause significant reductions in LDL-C, and the combination with ezetimibe produces an additional effect. PCSK9 inhibitors have been shown to be effective in achieving additional LDL-C reductions in patients who do not achieve therapeutic targets with conventional therapy or who are intolerant to statins. Available evidence shows that achieving the strict LDL-C targets recommended by the ESC guidelines, as well as significant percentage reductions in LDL-C according to the AHA/ACC recommendations, are associated with a substantial reduction in the risk of major cardiovascular events. Early initiation and long-term maintenance of lipid-lowering therapy are correlated with reduced atherosclerotic progression and improved cardiovascular prognosis in patients with familial hypercholesterolemia.

Conclusions. Familial hypercholesterolemia is a genetic pathology associated with increased cardiovascular risk, determined by early and persistent exposure to high LDL-C values. Early diagnosis, family screening and early initiation of intensive lipid-lowering therapy, according to international guidelines, are essential for reducing the risk of cardiovascular events and improving long-term prognosis.

Keywords: familial hypercholesterolemia, cascade screening, LDL-C, statins, PCSK9 inhibitors

Introducere

Importanța hipercolesterolemiei familiale în prevenția cardiovasculară

Hipercolesterolemia familială (HF) este cea mai frecventă tulburare genetică care predispune pentru patologie cardiovasculară aterosclerotică prematură din cauza expunerii cumulative pe tot parcursul vieții la niveluri crescute de colesterol cu densitate joasă (LDL-C). Prezența unei variante de HF este asociată cu un risc de boală coronariană de 2 ori mai mare, chiar și la LDL-C moderat crescut. Cercetările recente sugerează că HF nediagnosticată poate fi asociată cu un risc mai mare de deces prematur în comparație cu persoanele sănătoase [1]. Fiind un factor de risc independent și sever pe parcursul vieții, HF poate determina complicații severe: boală coronariană, infarct miocardic fatal sau non-fatal, insuficiență cardiacă congestivă, accident vascular cerebral, stenoza aortică, boală arterială periferică, deces de cauză cardiovasculară. Screeningul și diagnosticul optim al HF sunt primordiale în prevenirea evenimentelor cardiovasculare premature [2]. Progresele în terapia hipolipemiantă, incluzând statinele, ezetimibul și agenții biologici de ultimă generație, au extins semnificativ posibilitățile de control al LDL-C, facilitând atingerea țintelor terapeutice recomandate de ghidurile ESC/EAS (European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society) [3]. Rolul scăderii LDL-C în reducerea riscului de boală cardiovasculară este una dintre cele mai investigate și bine stabilite relații din medicina modernă. Reducerea cu 1 mmol/L (~39 mg/dL) a LDL-C se corelează cu scăderea riscului de evenimente cardiovasculare cu 20–25%, indiferent de nivelul inițial de LDL-C, iar la pacienții cu HF beneficiul absolut este cu mult mai mare [4].

Motivația definirii ca urgență preventivă

Hipercolesterolemia familială nu este doar un LDL-C mare, ci reprezintă o prioritate majoră de prevenție, ce necesită intervenție pe termen lung. Recunoașterea și tratamentul precoce previne infarctul și salvează ani de viață. Fiecare an fără tratament crește ireversibil povara aterosclerotică. Conceptul de urgență preventivă derivă din existența unei ferestre de timp

în care inițierea tratamentului modifică radical pronosticul, iar întârzierea terapiei reduce beneficiul absolut. Un diagnostic de HF implică automat risc pentru rudele de gradul I, fiind o urgență preventivă multigenerațională, motiv pentru care screeningul în cascadă are eficiență și cost-eficacitate ridicată.

Obiective

Acest articol de sinteză își propune să sintetizeze dovezile științifice actuale din literatura de specialitate privind hipercolesterolemia familială cu accent pe mecanismele genetice și fiziopatologice, criteriile de diagnostic, evaluarea riscului cardiovascular și strategiile terapeutice, în vederea optimizării practicii clinice și a prevenției cardiovasculare.

Materiale și metode

A fost realizată o sinteză narativă a literaturii de specialitate privind hipercolesterolemia familială. Literatura a fost identificată prin căutări efectuate în PubMed/MEDLINE, ScienceDirect și Google Scholar, precum și prin resursele disponibile prin HINARI. Au fost utilizați individual și în combinație termeni precum „familial hypercholesterolemia”, „LDL cholesterol”, „genetic testing”, „cascade screening”, „cardiovascular risk”, „statins”, „ezetimibe”, „PCSK9 inhibitors” și „lipid-lowering therapy”. Au fost prioritizate ghidurile și documentele de consens internaționale, studiile clinice, meta-analizele, studiile observaționale și articolele de sinteză relevante pentru mecanismele genetice și fiziopatologice, diagnosticul, evaluarea riscului cardiovascular și tratamentul hipercolesterolemiei familiale. Au fost consultate suplimentar listele bibliografice ale publicațiilor selectate pentru identificarea unor surse relevante. Selecția finală a publicațiilor s-a realizat în funcție de relevanța pentru obiectivele articolului și actualitatea informațiilor. Data ultimei căutări bibliografice: 24 august 2026.

Rezultate

Definiția hipercolesterolemiei familiale

Hipercolesterolemia familială (HF) este o tulburare

genetică a metabolismului lipoproteinelor, caracterizată prin valori crescute ale LDL-C încă de la naștere și prin risc de boală cardiovasculară aterosclerotică prematură. Majoritatea formelor monogenice sunt determinate de variante patologice în LDLR, APOB sau PCSK9 și prezintă transmitere autosomal dominantă, cu exprimare fenotipică dependentă de numărul și severitatea alelelor afectate. Variantele bialelice determină, de regulă, forma homozigotă, mai severă; rar, variantele bialelice LDLRAP1 produc o formă autosomal recesivă. Clasificarea Fredrickson descrie fenotipul lipoproteic, nu etiologia genetică: HF corespunde în mod obișnuit fenotipului IIa. Tipurile IIb și III nu trebuie considerate forme ale HF [2, 6].

În clasificarea Fredrickson, fenotipul IIa se caracterizează prin creșterea predominantă a LDL. Fenotipul IIb include creșterea LDL și VLDL, iar tipul III corespunde disbetalipoproteinemiei. Aceste fenotipuri nu sunt echivalente cu diagnosticul genetic de HF.

Tip I – chilomicroni;

Tip IIa – beta lipoproteine (LDL);

Tip IIb – beta (LDL) și pre-beta (VLDL - very low-density lipoprotein) lipoproteine;

Tip III – boala beta-extinsă („broad beta disease”);

Tip IV – pre-beta lipoproteine (VLDL);

Tip V – chilomicroni și VLDL.

HF a avut o influență imensă asupra biologiei moleculare, treisprezece cercetători care au studiat colesterolul au primit Premiul Nobel, ale căror experimente asupra receptorului lipoproteinelor cu densitate mică (LDL-R) la pacienții cu HF au definit prototipul endocitozei mediate de receptori [5].

Cele trei mutații genetice principale cunoscute în HF sunt clasificate ca defecte ale LDLR, apolipoproteina B (ApoB) sau proprotein convertază subtilisină/Kexin tip 9 (PCSK9). Pacienții pot prezenta mutații homozigote sau heterozigote, ceea ce va determina severitatea bolii și vârsta de debut a manifestărilor bolilor cardiovasculare [5]. HF reprezintă o formă monogenică de dislipidemie, caracterizată prin creșterea marcată a colesterolului LDL-C, încă din copilărie. Spre deosebire de dislipidemiile multifactoriale, în care nivelurile LDL-C sunt influențate predominant de factori de mediu și stil de viață, HF se asociază cu valori ale LDL-C, de obicei, $\geq 190\text{mg/dL}$ la adulți, în absența hipertrigliceridemiei, și cu un risc semnificativ crescut de boală cardiovasculară aterosclerotică prematură (ASCVD) [6].

Prevalența globală și regională

HF este de 2 ori mai frecventă în populația generală decât se considera anterior; 1 din 250 are HF heterozigotă (HeFH) și 1 din 300.000 HF homozigotă (HoFH) [6]. Totuși, poate ajunge până la 1 din 67 în unele grupuri etnice, cum ar fi populația africană, canadienii francezi și libanezii [7]. HF este clasificată drept o afecțiune de Nivel 1 de către Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, ceea ce înseamnă că există dovezi foarte puternice că Boala aterosclerotică cardiovasculară poate fi prevenită. Cu toate acestea, doar aproximativ 10% dintre pacienții care suferă de HF le este stabilit diagnosticul [6]. Per se, dislipidemia nu provoacă niciun simptom, de aceea rata de diagnostic este scăzută în multe țări, cu discrepanța

majoră între prevalența și diagnostic. Subdiagnosticarea prelungește perioada de expunere la LDL-C mare, care crește riscul de evenimente cardiovasculare și necesită tratamente costisitoare și spitalizări repetate [7].

Rolul genelor LDLR, APOB, PCSK9

Întrucât HF este o tulburare a metabolismului LDL-C, este important să înțelegem procesul de bază al acestei căi. Particulele LDL sunt alcătuite dintr-o moleculă apoB100, care învelește un nucleu de esteri de colesterol și triacilgliceroli, împreună cu cantități mai mici de alte specii lipidice. În mod normal, aceste particule se leagă de receptorii LDL exprimați pe suprafața ficatului prin intermediul moleculei lor apoB. Legarea particulei LDL de receptorul său induce o internalizare rapidă a complexului receptor-particulă LDL în compartimentul endozomal al celulei, unde lipoproteina este descompusă în lipidele și aminoacizii constituenți. Receptorul LDL este apoi fie reciclat înapoi în membrana plasmatică, fie redirecționat către un lizozom și degradat, astfel încât receptorul LDL nu mai este disponibil. Prin urmare, defectele în oricare dintre aceste procese pot provoca potențial HF. Orice defect al genei LDLR duce la pierderea funcției receptorilor LDL, rezultând o captare redusă a particulelor LDL din circulație cu creșterea nivelului acestuia. Mutațiile genei LDLR care cauzează HF se găsesc pe întreaga lungime a genei [8]. Aproximativ 80% până la 85% din HF este determinată de mutații ale genei LDLR, fiind identificate până în prezent peste 1200 de mutații. Absența receptorilor LDL funcționali sau sinteza receptorilor ineficienți duce la o eliminare deficitară a LDL-C din plasmă. Mutațiile missense (mutații punctiforme cu înlocuirea unui nucleotid cu altul, care determină modificări în structura și funcția proteinei) ale genei APOB determină imposibilitatea legării LDL-C de receptorul său pentru a realiza endocitoza acestuia și reprezintă încă 5% până la 10% din HF. Mutațiile de tip „gain-of-function” în PCSK9 (participă la degradarea receptorului LDL) reprezintă aproximativ 1%. Rareori, mutațiile în LDLRAP1, care codifică proteina adaptare 1 a LDLR, provoacă o formă autozomal recesivă de HF [6]. HF heterozigotă (mono-alelică) (HeFH): este determinată de mutații în genele LDLR, APOB sau PCSK9 moștenite de la un singur părinte. HF homozigotă (bi-alelică) (HoFH): este datorată variantelor bialelice, moștenite de la ambii părinți care cauzează în mod clasic dislipidemii distincte [9].

HF homozigotă poate fi clasificată ca:

a. Homozigotă reală (HoFH): când aceeași mutație afectează ambele alele ale uneia dintre genele majore asociate cu HF (LDLR, APOB sau PCSK9);

b. Heterozigotă compusă: când mutații diferite situate pe alele diferite afectează una dintre genele majore asociate cu HF;

c. Heterozigotă combinată: când mutații diferite afectează două gene diferite legate de HF [10].

Mecanismele de acumulare LDL-C

Dovezi recente au confirmat că evenimentul declanșator al aterogenezei este acumularea de LDL și alte lipoproteine bogate în colesterol la nivelul peretelui arterial [3]. Procesul patogen al aterosclerozei începe cu disfuncția celulelor

endoteliale, ducând la acumularea și oxidarea particulelor LDL-C, activarea celulelor endoteliale și recrutarea monocitelor în intima peretelui arterial. În stadiul incipient al aterogenezei, macrofagele diferențiate fagocitează LDL-ul oxidat și formează celule spumoase. Celulele imune, cum ar fi celulele T, contribuie la progresia formării striurilor adipoase. Ulterior, celulele musculare netede din stratul mediu migrează și proliferază în intimă, iar matricea extracelulară, cum ar fi collagenul, se degradează. Se dezvoltă necroza și calcificarea, rezultând o stabilitate redusă a plăcilor aterosclerotice și, în cele din urmă, ruptura acestora. Ulterior, se activează trombocitele cu formarea trombilor în stadiul avansat al aterosclerozei. LDL-ul oxidat a fost considerat în mod convențional principalul factor determinant al aterogenezei [11].

Conceptul de povara LDL pe durata vieții

Deși nivelurile actuale de LDL-C ghidează de obicei terapia, se sugerează că expunerea cumulativă la LDL-C oferă o estimare mai precisă a riscului cardiovascular la persoanele cu HF, de aceea sunt importante, nu doar nivelurile actuale. Povara LDL-C reflectă expunerea cumulativă a organismului la LDL-C peste un nivel de referință considerat fiziologic, integrând atât magnitudinea creșterii LDL-C, cât și durata acestei expunerii, se exprimă ca produsul dintre excesul mediu de LDL-C (mmol/L) față de valoarea de referință și numărul de ani de expunere (mmol/L x ani). Deoarece placa aterosclerotică se dezvoltă în timp, iar durata și magnitudinea expunerii totale la LDL-C la nivelul peretelui arterial definesc riscul de boală cardiovasculară, care este mai mare în comparație cu persoanele fără mutație, cu niveluri actuale similare de LDL-C. Studiile recente au arătat că estimarea încărcăturii de LDL-C oferă o predicție a riscului mai bună la pacienții cu HF decât nivelurile individuale de LDL-C și că fiecare creștere de 75 mM-ani a încărcăturii LDL-C este asociată cu o dublare a volumului total al plăcii. Deși pentru populația generală au fost sugerate praguri teoretice pentru încărcătura de LDL-C la care riscul de infarct miocardic începe să crească (125 mM-ani sau 5000 mg/dL-ani) și o încărcătură medie de LDL-C la care apare infarctul (210 mM-ani sau 8000 mg/dL-ani), nu se știe dacă aceste valori prag pot fi relevante pentru pacienții cu HF [12].

Fenotip clinic

Hipercolesterolemia familială evoluează frecvent fără simptome. Xantoamele tendinoase și arcul cornean prematur pot apărea în forma heterozigotă, iar în forma homozigotă depunerile lipidice extravasculare sunt de obicei mai precoce și mai extinse [13]. La persoanele cu forma HeFH, valorile LDL-C din sânge sunt cuprinse în mod obișnuit între 5 și 13 mmol/L (190 - 500 mg/dL), iar boala coronariană se manifestă, de regulă, înaintea vârstei de 55 de ani la bărbați și 60 de ani la femei. În schimb, pacienții cu HoFH, prezintă concentrații de LDL-C ce depășesc în general 13 mmol/L (500 mg/dL), suferind de afecțiuni cardiovasculare premature [14]. Profilul lipidic poate fi similar în mai multe tipuri de dislipidemii, gradul de suprapunere depinzând de gravitatea mutației genetice, de prezența altor modificări genetice concomitente și de factorii de mediu. Din acest motiv, stabilirea diagnosticului

pe baza tabloului clinic poate fi dificilă, semnele fizice specifice fiind rare, în principal prezentate de xantoame tendinoase sau arcul cornean în HF (figura 1) și xantoamele palmare, plate sau tuberoase în disbetalipoproteinemie sau pancreatita recurentă încă din copilărie în chilomicronemia familială datorată deficitului de lipoproteinlipază. Însă, lipsa acestor stigmat nu exclude existența bolii.



Figura 1. Arcul cornean la un pacient cu HF din activitatea clinică (IMSP Institutul de Cardiologie).

Severitatea manifestărilor depinde de gena cu mutație și urmează de obicei ordinea LDLR>APOB>PCSK9. Și în cadrul mutațiilor "gain-of-function" ale PCSK9 există, de asemenea, variabilitate, în funcție de prezența variantei p.(Asp374Tyr), care generează un fenotip mai sever. În ciuda faptului că unii pacienți prezintă un fenotip clinic sugestiv pentru HF, testul genetic este negativ. În general, cu cât nivelurile de LDL-C sunt mai mari, cu atât este mai probabil să se găsească o mutație într-o genă cauzală pentru HF, așadar recomandarea pentru testarea genetică pentru suspiciunea de HF monogenică ar fi niveluri de LDL-C 6,2 mmol/L (240 mg/dL). Formele homozigote mai puțin frecvente sau HF bialelică, sunt mai severe, cu niveluri de LDL-C > 10,34 mmol/L (400 mg/dL), boli cardiovasculare mai premature, xantoame precoce, chiar din copilărie. Hipercolesterolemia poligenică (HP) este un diagnostic diferențial al HF monogenice, care cuprinde suma diferitelor mutații punctuale sau polimorfisme nucleotidice unice (SNP) în genele implicate în metabolismul lipidic, care, izolat, au un efect mic asupra concentrațiilor de LDL-C, dar împreună generează hipercolesterolemii primare cu valori ale LDL-C uneori similare cu cele din formele monogenice. Hipercolesterolemia multifactorială izolată sau hiperlipidemia combinată multifactorială se întâlnește adesea cu niveluri de LDL-C $\geq 3,36$ mmol/L (130 mg/dL) sau colesterol non-HDL $\geq 4,13$ mmol/L (160 mg/dL) (non-HDL include toate lipoproteinele aterogene: LDL-C, VLDL-C, IDL-C, lipoproteina (a)) [15].

Evenimente coronariene, cerebrovasculare și boala arterială periferică

În studiile anterioare din era pre-statinelor, riscul cumulativ de evenimente coronariene fatale și non-fatale până la vârsta de 60 de ani era de 50% la bărbați și 30% la femei, dacă aceștia nu erau tratați [16]. În studiul SAFEHEART, prevalența BCVA (boala cardiovasculară aterosclerotică) a fost de 3 ori

mai mare la pacienții cu HF confirmată molecular, comparativ cu rudele lor neafectate, arătând diferențe semnificative în manifestările clinice coronariene [14]. HoFH provoacă frecvent și stenoza aortică, atât valvulară, cât și supravalvulară, din cauza depunerii de lipide în valvele aortice și în rădăcina aortică. Prevalența HeFH este mai mare la pacienții cu IM, de la ~5% la pacienții cu vârsta <60 de ani până la aproape 20% la pacienții cu vârsta <45 de ani [16].

Diagnosticul hipercolesterolemiei familiale. Criterii clinice (DLCN, Simon Broome)

Diagnosticul de HF poate fi stabilit în baza criteriilor clinice sau genetice. Pacienții cu HF prezintă frecvent un nivel semnificativ crescut de LDL-C, niveluri normale ale trigliceridelor și un nivel redus de colesterol lipoproteic cu densitate mare (HDL-C) [16]. Există criterii de diagnostic specifice: conform Societății Europene de Cardiologie, Scorul Dutch Lipid Clinic Network (DLCNS) (tabelul 1) și criteriile Registrului Simon Broome din Regatul Unit (tabelul 2), care combină parametri genetici, clinici, biochimici și moleculari, sunt criteriile cele mai frecvent utilizate pentru diagnosticul HeFH [13].

Un instrument de diagnostic alternativ, mai puțin specific, pentru diagnosticul HeFH este testul United States-Make Early Diagnostics to Prevent Early Deaths (US-MEDPED), bazat doar pe puncte specifice vârstei pentru colesterolul total sau criteriile recomandate de experții Asociației Naționale de Lipide (tabelul 3) [13].

Diagnosticul clinic al HF se pune adesea după un eveniment cardiovascular prematur sau după descoperirea întâmplătoare a unor niveluri plasmatiche foarte crescute de LDL-C la pacienții cu antecedente familiale de hipercolesterolemie și/sau evenimente cardiovasculare premature, împreună cu constatări fizice sugestive (de exemplu, xantoame tendinoase și arc cornean). Ghidurile actuale recomandă testarea genetică moleculară doar pentru a confirma un diagnostic clinic de HF sau ca parte a unui program de screening genetic al rudelor de gradul întâi [14]. Nivelul optim de lipide variază în funcție de vârstă, sex și alți factori de risc ai individului, dar în general, pentru stabilirea diagnosticului se recomandă următoarele intervale:

- Colesterol LDL: $\leq 2,58$ mmol/L (100 mg/dL)
- Colesterol HDL: $\geq 1,03$ mmol/L (40 mg/dL) pentru

Tabelul 1. Criteriile de diagnostic Dutch Lipid Clinic Network pentru hipercolesterolemia familială [3].

Criteriile	Punctaj
Istoric familial	
Rudă de gradul I cu boală coronariană sau vasculară prematură (bărbați < 55 ani, femei < 60 ani) sau rudă de gradul I cu LDL-C peste percentila 95	1
Rudă de gradul I cu xantoame tendinoase și/sau arc cornean, sau copii < 18 ani cu LDL-C peste percentila 95	2
Antecedente personale	
Pacient cu boală coronariană prematură (bărbați < 55 ani, femei < 60 ani)	2
Pacient cu boală vasculară cerebrală sau periferică prematură (bărbați < 55 ani, femei < 60 ani)	1
Examen fizic	
Xantoame tendinoase	6
Arc cornean sub vârsta de 45 ani	4
LDL-C (fără tratament)	
LDL-C > 8,5 mmol/L (> 326 mg/dL)	8
LDL-C 6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
LDL-C 5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
LDL-C 4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
Analiza ADN	
Mutații funcționale la nivelul genelor LDLR, Apo-B sau PCSK9	8
HF certă necesită >8p	
HF probabilă necesită 6-8p	
HF posibilă necesită 3-5p	

Notă: LDL-C – colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; Apo-B – apolipoproteina B; PCSK9 – convertaza proproteică subtiliză/kexină de tip 9; LDLR – gena receptorului pentru lipoproteine cu densitate joasă; HF – hipercolesterolemie familială; p – puncte.

Tabelul 2. Criteriile Registrului Simon Broome din Regatul Unit pentru hipercolesterolemia familială [13].

Criterii	Probabilitate
• Adulți: Col-tot > 7,5 mmol/L (290 mg/dL) (sau LDL-C > 4,9 mmol/L (189,5 mg/dL)) • Copii: Col-tot > 6,7 mmol/L (259,1 mg/dL) sau LDL-C > 4 mmol/L (154,7 mg/dL) ȘI • Xantoame tendinoase la pacient sau rudă de gr. I/II, SAU alternativ • Prezența mutației LDLR, ApoB sau PCSK9	Definită
• Adulți: Col-tot > 7,5 mmol/L (290 mg/dL) (sau LDL-C > 4,9 mmol/L (189,5 mg/dL)) • Copii: Col-tot > 6,7 mmol/L (259,1 mg/dL) sau LDL-C > 4 mmol/L (154,7 mg/dL) ȘI • Istoric familial de infarct miocardic < 50 ani la rudă de gr. II sau < 60 ani la rudă gr. I SAU alternativ • Istoric familial de Col-tot > 7,5 mmol/L (290 mg/dL) la rudă de gr. I/II	Posibilă

Notă: Pentru a converti LDL-C din mmol/L în mg/dL, înmulțiți cu 38,67.

Notă: Col-tot – colesterol total; LDL-C – colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; ApoB – apolipoproteina B; PCSK9 – convertaza proproteică subtilizină/kexină de tip 9; LDLR – gena receptorului pentru lipoproteine cu densitate joasă; gr. – gradul.

Tabelul 3. Criterii orientative pentru evaluarea hipercolesterolemiei familiale la copii și adulți.

Copii și adolescenți	Adulți
Suspiciune de HF: LDL-C persistent $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL), după excluderea cauzelor secundare. Praguri mai mici pot fi relevante în prezența unui părinte cu HF sau a unei variante familiale cunoscute.	Suspiciune de HF: LDL-C netratat $\geq 4,9$ mmol/L (190 mg/dL), mai ales în asociere cu antecedente familiale sau boală cardiovasculară prematură.
Screening universal al profilului lipidic la 9–11 ani; evaluare de la vârsta de 2 ani când există istoric familial important sau factori majori de risc, conform recomandărilor pediatrie americane citate.	Evaluare clinică prin criterii validate (DLCN/Simon Broome), excluderea cauzelor secundare și, când este disponibilă și indicată, testare genetică.
La copilul cu un părinte diagnosticat, screeningul în cascadă trebuie efectuat indiferent de prezența simptomelor.	La identificarea unui caz index se recomandă screeningul în cascadă al rudelor biologice de gradul I

Notă: LDL-C – colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; HF – hipercolesterolemie familială.

bărbați și $\geq 1,29$ mmol/L (50 mg/dL) pentru femei

- Trigliceride: <1,7 mmol/L (<150 mg/dL)
- Colesterol total: $\leq 5,17$ mmol/L (200 mg/dL) [7]

În absența unui studiu genetic definitiv sau a unui rezultat neconcludent (de exemplu, pentru variante cu semnificație incertă), această afecțiune poate fi totuși diagnosticată clinic dacă există hipercolesterolemie severă cu xantoame tendinoase la proband sau la o rudă de gradul I, sau în prezența unui LDL-C >6,4 mmol/L (250 mg/dL) la proband sau la o rudă de gradul I plus un model de hipercolesterolemie dominantă, cu transmitere verticală multigenerațională și aproximativ 50% rude de gradul I afectate, cu un singur părinte afectat [9]. Lipoproteina(a) – Lp(a) conține aproximativ 30-45% colesterol în fiecare moleculă, iar la persoanele cu Lp(a) >50 mg/dL, formula Friedewald utilizată pentru estimarea nivelurilor de LDL-C nu diferențiază colesterolul din LDL de cel din Lp(a), astfel poate supraestima nivelurile cu 20-40% la cei cu niveluri foarte ridicate de Lp(a). Mai exact, un pacient poate părea cu un fenotip sever de HF, când de fapt o parte importantă din LDL-C este colesterolul provenit din Lp(a). Acest lucru este important în cazul HF, deoarece pacienții

sunt de obicei diagnosticați pe baza nivelurilor de LDL-C peste un anumit prag. Prin urmare, nivelurile ridicate de Lp(a) pot contribui nu numai la riscul ridicat în HF, ci pot fi și cauza fenotipului HF. Lp(a) crescută poate mima fenotipul de hipercolesterolemie familială prin supraestimarea LDL-C calculat, conducând la supradiagnostic și supraestimarea riscului cardiovascular. Pacienții cu HF au demonstrat niveluri plasmatice crescute de Lp(a); cu toate acestea, mecanismele implicate și rolul LDL-R în eliminarea Lp(a) sunt încă un subiect de dezbatere și controversă. Datele raportate în literatura de specialitate indică faptul că pacienții cu HoFH au avut niveluri de Lp(a) de 2 ori mai mari decât cei cu HeFH, iar aceștia din urmă au avut, de asemenea, niveluri de Lp(a) semnificativ mai mari în comparație cu subiecții fără HF [17].

În studiul SAFEHEART, care a inclus 1960 de pacienți cu HF și 957 de rude neafectate, nivelurile mediane de Lp(a) și procentul de cazuri cu Lp(a) > 50 mg/dL au fost mai mari la pacienții cu HF, comparativ cu rudele lor neafectate (23,6 mg/dL vs. 21,9 mg/dL și 29,3% vs. 22,2%, $p < 0,0001$, respectiv). Studiile ulterioare au arătat că pacienții cu diagnostic clinic de HF au niveluri mai mari de Lp(a)

comparativ cu populația generală, precum și comparativ cu subiecții hipercolesterolemici fără HF; cu toate acestea, nu s-au observat diferențe în ceea ce privește nivelurile de Lp(a) între pacienții cu sau fără o variantă patogenă în LDLR sau alte gene înrudite [17]. Conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie, măsurarea Lp(a) ar trebui luată în considerare cel puțin o dată în viața fiecărui adult, fie la primul profil lipidic, fie la următorul. Nivelurile de Lp(a) pot crește după menopauză, iar o a doua măsurare este rezonabilă, în special dacă nivelurile premenopauzale au fost la limită [18]. Este important ca lipoproteina(a) să nu fie confundată cu lipoproteina alfa (HDL – colesterolul cu densitate înaltă); în realitate, Lp(a) este o particulă aterogenă înrudită cu LDL.

Testarea genetică nu este implementată pe scară largă, în principal din cauza costului său. Screeningul HF este considerat un bun exemplu în care se poate realiza medicina personalizată, iar screeningul pediatric al HF a fost recent recunoscut de Portalul Comisiei Europene pentru Cele Mai Bune Practici în Sănătate Publică ca fiind una dintre cele mai eficiente strategii în prevenirea bolilor netransmisibile [19].

Societatea Internațională de Ateroscleroză (IAS) a propus o definiție a HF severă (incluzând atât HeFH, cât și HoFH), potențial asociată cu un risc cardiovascular crescut, bazată pe trei criterii:

1) niveluri de LDL-C la prezentare (LDL-C netratat) singure sau în combinație cu alte afecțiuni cu risc crescut (de exemplu, vârstă > 40 de ani fără tratament, fumat, sex masculin, Lp(a) > 75 nmol/L (50 mg/dL), niveluri de HDL-C < 1 mmol/L (40 mg/dL), hipertensiune arterială, diabet zaharat, antecedente familiale de HF precoce la rude de gradul întâi [< 55 de ani la bărbați și < 60 de ani la femei], boală renală cronică și indice de masă corporală > 30 kg/m²);

2) prezența aterosclerozei subclinice avansate (adică scorul CAC > 100 unități Agatston sau > percentila 75 pentru vârstă și sex, plăci evaluate cu angiografie computerizată având > 50% obstrucție sau plăci neobstructive în mai mult de un vas); și

3) prezența bolilor cardiovasculare aterosclerotice manifeste clinic. Conform acestei definiții, HF severă este diagnosticată atunci când este îndeplinit cel puțin unul dintre aceste trei criterii. Cu toate acestea, utilitatea și fiabilitatea acestei definiții pentru identificarea pacienților cu HF cu un fenotip mai sever și un risc cardiovascular potențial mai mare au fost puse sub semnul întrebării [14].

Screeningul familial în cascadă. Principii și metode

HF îndeplinește criteriile Organizației Mondiale a Sănătății pentru screeningul populațional. În 2012, Biroul de Genomică în Sănătate Publică (Office of Public Health Genomics) al Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) a desemnat HF ca fiind una dintre cele trei afecțiuni de nivel 1 pentru adulți pentru care se recomandă screeningul familial în cascadă, utilizând testarea ADN. Screeningul în cascadă presupune începerea cu un proband diagnosticat cu o afecțiune genetică autosomal dominantă și efectuarea urmăririi și testării sistematice a rudelor de gradul I și extins pentru a identifica cazuri suplimentare [20]. Ca exemplu al eficacității sale, un program de screening în cascadă

din Olanda, a ajutat la identificarea a 70% din cazuri la nivel național [21]. Conform raportului din Best Practice Portal, pot fi efectuate diferite tipuri de screening:

- screening în cascadă,
- screening în cascadă inversă – se începe cu copiii prin screening pediatric, apoi se investighează părinții și familia,
- screening selectiv/oportunistic- se face în contexte specifice, istoric familial de patologie cardiovasculară prematură, nivel ridicat de LDL-C și
- screening universal – testarea tuturor copiilor și adulților dintr-o populație [19].

Stratificarea riscului cardiovascular. Particularități ale riscului în HF

Conceptul susținut în Ghidurile ESC/EAS din 2019 este menținut și în actualizarea din 2025, conform căruia riscul absolut estimat al unei persoane de a avea un eveniment cardiovascular acut ar trebui utilizat pentru a ghida intensitatea scăderii LDL-C. Beneficiul clinic al scăderii LDL-C depinde de reducerea obținută; prin urmare, persoanele cu risc cardiovascular mai mare necesită o scădere mai intensă. Iar reducerea riscului cardiovascular care poate fi obținută prin scăderea nivelurilor lipidice aterogene pare a fi mai mare la vârste mai tinere. De exemplu, conform ghidului ESC/EAS 2025, pentru fiecare scădere cu 1 mmol/L a LDL-C are loc o scădere proporțională medie a riscului cu 20%, este un număr constant obținut prin cercetări și se aplică indiferent de riscul inițial al pacientului. Astfel încât la o persoană cu risc cardiovascular absolut inițial de 20%, posibilitatea de a dezvolta evenimente cardiovasculare aterosclerotice acute scade la 16% (reducerea relativă este de 20%, iar absolută este de 4%), comparativ cu o persoană cu risc cardiovascular inițial de 10%, reducerea va fi până la 8% (reducerea relativă aceeași de 20%, iar absolută va fi de doar 2%). Cu cât riscul inițial este mai mare, cu atât beneficiul absolut este mai crescut ("lower is better"). Actualizarea din 2025 recomandă utilizarea scorurilor de risc precum SCORE2 și SCORE2-OP (în loc de algoritmul SCORE) pentru estimarea riscului de a face infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic sau un eveniment cardiovascular aterosclerotic fatal în următorii 10 ani la persoanele fără boli cardiovasculare (BCV) cu vârsta cuprinsă între 40 și 89 de ani. SCORE2 și SCORE2-OP sunt calibrate pentru patru grupuri de țări (risc CV scăzut, moderat, ridicat și foarte ridicat) pe baza ratelor naționale de mortalitate prin BCV. În HF, scorurile convenționale de estimare a riscului cardiovascular (SCORE-2, SCORE-2OP) subestimează riscul real, deoarece nu iau în considerare expunerea cumulativă pe parcursul vieții la valori marcant crescute ale LDL-C. Conform ghidurilor ESC/EAS, pacienții cu HF sunt considerați cel puțin cu risc cardiovascular înalt, iar în prezența bolii cardiovasculare aterosclerotice sau a factorilor de risc majori, cu risc foarte înalt [18].

Pragul de manifestare a evenimentelor cardiovasculare (liniile roșii) variază la pacienții cu HF în funcție de încărcătura cumulativă a LDL-C (axa X), în funcție de nivelurile circulante de LDL-C (pantă) și de timp (axa y), dar și în funcție de o interacțiune complexă a diferiților modificatori ai

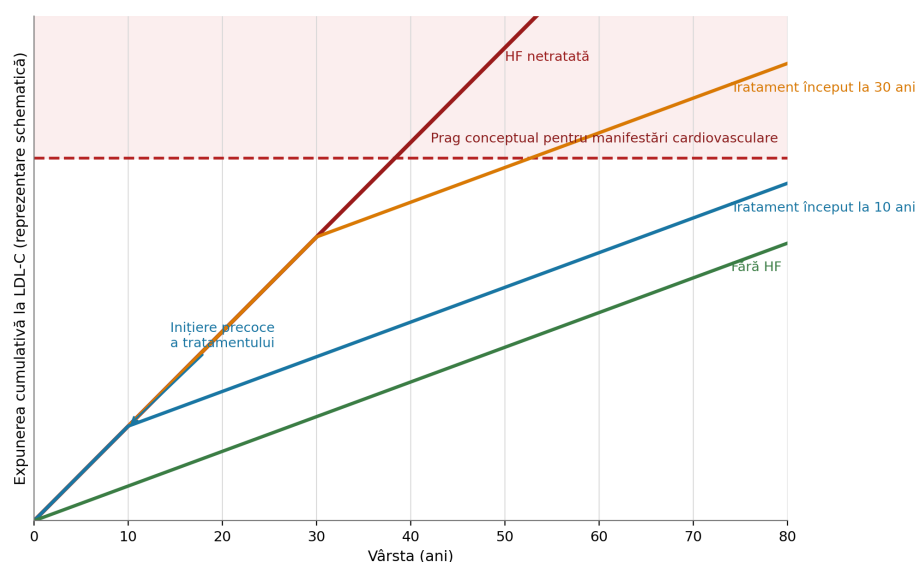


Figura 2. Model conceptual al relației dintre expunerea cumulativă la LDL-C, momentul inițierii tratamentului și pragul manifestărilor cardiovasculare. Elaborare grafică originală pe baza conceptului descris în [14].

riscului cardiovascular (figura 2). Totodată, este vizibil faptul că intervenția precoce prin terapia de scădere a LDL-C poate întârzia semnificativ apariția evenimentelor cardiovasculare. Recent, au fost propuși doi algoritmi de predicție a riscului cardiovascular specifici pentru HeFH. Unul este Montreal-FH-SCORE (MFHS), care a apărut în 2017. MFHS a combinat valorile numerice atribuite celor mai puternici cinci predictorii independenți ai bolilor cardiovasculare în populația respectivă (adică vârsta, sexul, fumatul, hipertensiunea arterială și nivelurile LDL-C netratate) și s-a dovedit a fi un instrument precis pentru predicția riscului cardiovascular. Pacienții cu un MFHS ridicat (>20) au avut un risc de 10,3 ori mai mare de a prezenta evenimente cardiovasculare decât pacienții cu un MFHS mai mic. Cu toate acestea, MFHS a fost dezvoltat pentru a prezice retrospectiv evenimente cardiovasculare prevalente, dar nu incidente. În plus, a fost validat într-o populație mică de HeFH, care a inclus doar pacienți cu mutații LDLR cauzatoare de HF. Prin urmare, acuratețea sa predictivă trebuie evaluată în studii prospective mai ample ale pacienților cu HeFH purtători și mutații non-LDLR, înainte de a putea fi aplicată pe scară largă în predicția riscului cardiovascular la pacienții cu HeFH [14]. Al doilea algoritm de predicție a riscului specific pacienților cu HeFH, este ecuația de risc SAFEHEART, care a fost construită prin combinarea a 8 elemente (vârsta, sexul masculin, antecedentele de evenimente cardiovasculare anterioare, hipertensiune arterială, indicele de masă corporală crescut, fumatul activ, nivelurile netratate de LDL-C și Lp(a)) identificate printre predictorii independenți ai evenimentelor cardiovasculare incidente în populația respectivă. S-a raportat că acest algoritm estimează evenimentele cardiovasculare incidente cu o precizie mai ridicată decât alți algoritmi predictivi validați în populația generală. În consecință, ecuația de risc SAFEHEART a demonstrat o calibrare și o performanță mai bune. Cu toate acestea, trebuie luate în considerare două

limitări principale: perioada scurtă de urmărire a studiului în care această ecuație a fost validată, face ca utilizarea sa să nu fie fiabilă pentru prezicerea riscului pe o perioadă de 10 ani și necesitatea validării externe în alte populații cu HeFH [14]. Recent, un scor de risc genetic pentru prezicerea riscului de boli cardiovasculare (GRSCAD) specific populației cu HeFH a fost validat la 725 de pacienți de la Institutul de cercetări clinice din Montréal. Acest scor, bazat pe 192 de mutații de tipul SNP cu o asociere semnificativă cu boala coronariană, a prezis semnificativ evenimentele cardiovasculare prevalente (OR 1,80; 95%, CI 1,14–2,85; $P = 0,01$) chiar și după ajustarea pentru factorii de risc cardiovascular. Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că valoarea sa predictivă a fost evaluată retrospectiv într-o populație canadiană mică cu HF. Prin urmare, fiabilitatea sa trebuie evaluată și în studii prospective mai ample ale populațiilor multi-etnice cu HF [14].

Evaluarea riscului la copii și adulți

Este crucial să se ia în considerare diagnosticul de HF la copiii cu LDL-C persistent $> 4,1$ mmol/L (160 mg/dL), la adulți cu LDL-C $> 4,9$ mmol/L (190 mg/dL) (în special dacă există antecedente familiale) și la toți pacienții cu patologie aterosclerotică cardiovasculară precoce. Screeningul universal al lipidelor la copiii cu vârste cuprinse între 9 și 11 ani, așa cum este recomandat de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (NHLBI), Academia Americană de Pediatrie (AAP), Asociația Americană a Inimii (AHA), Asociația Națională a Lipidelor (NLA) și Colegiul American de Cardiologie (ACC), are potențialul de a îmbunătăți substanțial depistarea cazurilor. Acesta permite cea mai bună diferențiere între cei cu și fără HF și evită rezultatele eronate cauzate de modificările tranzitorii ale nivelului de LDL-C, care apar fiziologic în timpul pubertății. Screeningul lipidelor mai devreme, la vârsta de 2 ani, este recomandat dacă un copil are un istoric familial puternic de patologie cardiovasculară cu debut precoce (bărbați, cu vârsta < 55 de ani; femei, cu vârsta < 65 de ani)

la un părinte, bunic, mătușă, unchi sau frate/soră; un părinte cu un colesterol total > 6,2 mmol/L (240 mg/dL); sau dacă copilul are factori de risc cardiac subiacenți, cum ar fi diabetul zaharat sau obezitatea [13].

Limitările scorurilor clasice de risc

Algoritmii existenți pentru predicția riscului cardiovascular care au fost validați în populațiile generale (de exemplu, graficele de risc European SCORE) nu sunt adecvați pentru a evalua riscul cardiovascular în populația cu HF. Cu siguranță, din cauza creșterii pe tot parcursul vieții a nivelurilor de LDL-C în rândul pacienților cu HF, aceștia ar subestima considerabil riscul real de boli cardiovasculare la această populație cu risc crescut. Indiferent de caracteristicile lor individuale, toți algoritmii disponibili pentru stratificarea riscului cardiovascular specifici populației cu HF (adică MFHS, SAFEHEART Risk Equation și GRSCAD) au unele limitări comune în ceea ce privește aplicabilitatea lor clinică [14].

Strategii terapeutice actuale

Depistarea și tratamentul precoce al HF sunt recomandate pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare. Scopul tratamentului este de a reduce LDL-C cu 50% față de nivelurile inițiale. Modificarea stilului de viață, terapia hipolipemiantă, afereza LDL și, în cazuri rare, transplantul hepatic sunt terapiile de bază pentru scăderea LDL-C la pacienții cu HF. Datele din literatura de specialitate indică faptul că o proporție considerabilă dintre pacienții cu HF care iau medicamente pentru colesterol nu ating nivelurile dorite în termen de 2 ani de la diagnosticare. Cel mai frecvent motiv invocat pentru controlul inadecvat al nivelului de colesterol al pacienților a fost „acceptarea” unui nivel suboptimal de LDL-C de către medicul curant, iar alte cauze ale controlului inadecvat includ dozarea incorectă a medicamentelor și vârsta târzie la diagnosticare.

Dintre terapiile medicale noi, inhibitorii PCSK9 sunt cele mai promițătoare. Inhibitorii PCSK9 sunt anticorpi monoclonali injectabili care se leagă de proteina PCSK9, blocându-i activitatea și creșterea numărului de receptori LDL, care va capta LDL-C circulant. Reprezentanți ai acestei clase sunt Evolocumab și Alirocumab. Studiul DESCARTES de fază III a prezentat recent date de urmărire la 52 de săptămâni care au comparat Evolocumab și placebo la pacienții deja tratați cu terapii standard de scădere a lipidelor. Datele arată o reducere cu 57% a LDL-C în grupul Evolocumab comparativ cu placebo. Un alt argument în sprijinul acestei clase de medicamente este studiul ODYSSEY, care a randomizat pacienți heterozigoți cu HF, tratați cu Alirocumab sau placebo. Rezultatele au arătat că Alirocumab a redus LDL-C cu 49% față de valoarea inițială, în timp ce grupul placebo a înregistrat o creștere cu 9% a LDL-C. Impresionant este că, în această populație cu HF, procentul de pacienți care au atins LDL-C-ul țintă a fost de 70-80% [22]. Mai mult, analiza post-hoc a unui studiu separat ODYSSEY Long Term a fost remarcabilă pentru o reducere în jumătate a evenimentelor cardiovasculare adverse majore în grupul Alirocumab față de placebo, un rezultat semnificativ statistic (rata evenimentelor

a fost 1,7% vs 3,3%) [23]. Când modificările stilului de viață se dovedesc inadecvate și intervențiile farmaceutice fie nu sunt tolerate, fie pacientul nu răspunde adecvat la ele, afereza lipoproteinelor poate fi utilizată pentru a elimina LDL-ul circulant, împreună cu alte particule aterogene. Ședințele de afereză durează de obicei 3 ore și sunt efectuate în medie la fiecare două săptămâni pentru pacienții cu HeFH și la fiecare 7-10 zile pentru pacienții cu HoFH [24].

Totodată, au fost dezvoltate mai multe terapii țintite noi, cu anticorpi monoclonali și terapii țintite pe ARN, iar unele sunt testate pentru a atinge obiectivele LDL-C pentru pacienții cu HF cu risc crescut/foarte ridicat, așa cum este recomandat de ghidurile ESC/EAS 2016-2019 [22]. În acest sens, a fost conceput tratamentul special pentru HoFH cu un inhibitor selectiv al proteinei microsomale de transfer al trigliceridelor (MTP) - Lomitapida. Deoarece mecanismul său de acțiune este independent de receptorul LDL, aspect deosebit de important în formele severe de boală, Lomitapida reduce asamblarea și secreția hepatică a lipoproteinelor care conțin apolipoproteina B, ceea ce va determina în consecință o scădere a concentrațiilor circulante de LDL-C. Avantajul acestor terapii este că oferă medicilor posibilitatea implementării medicinei personalizate și adaptarea tratamentului în funcție de profilul genetic și caracteristicile clinice individuale [25].

Managementul non-farmacologic

Intervențiile asupra stilului de viață sunt recomandate tuturor pacienților cu HF și completează, fără a înlocui, tratamentul hipolipemiant. Sunt indicate o alimentație de tip mediteranean, reducerea grăsimilor saturate și eliminarea grăsimilor trans, activitate fizică regulată, control ponderal și renunțarea la fumat. Recomandările trebuie individualizate în funcție de vârstă, comorbidități și riscul cardiovascular. Restricțiile alimentare rigide privind colesterolul nu trebuie prezentate ca substitut al terapiei farmacologice la persoanele cu HF [18, 25].

Terapia farmacologică

Apariția statinelor în urmă cu peste 30 de ani a marcat un progres esențial în domeniul medicamentelor care scad LDL-C. În ultimii 20 de ani, au apărut o serie de medicamente noi care vizează combaterea bolii cardiovasculare aterosclerotice. Schema de tratament necesară și răspunsul individual la acest tratament variază în funcție de heterogenitatea genetică și fenotipică a HF, hipercolesterolemia autosomal recesivă răspunzând mai robust la tratament. Statinele sunt agenți farmacologici de primă linie în tratamentul HF; s-a demonstrat că acestea reduc mortalitatea cardiovasculară. Ghidurile actuale recomandă terapia maximă cu statine pentru a reduce nivelurile de LDL-C cu cel puțin 50% față de valorile inițiale. Terapia trebuie inițiată cu o statină cu potență mare la cea mai mare doză tolerată. Înaintea tratamentului se recomandă evaluarea profilului lipidic și a transaminazelor; CK se determină în special când există simptome musculare sau factori predispozanți. În ciuda terapiei agresive cu statine, la majoritatea pacienților cu HF, chiar și cele mai mari doze din cele mai puternice statine nu produc o reducere a LDL-C cu mai mult de 50%. La acești

pacienți, asocierea unui inhibitor al absorbției colesterolului, Ezetimib, oferă eficacitate mai mare. Ezetimibul este un inhibitor selectiv al absorbției colesterolului provenit din alimentație, rezultând o creștere a nivelului receptorilor hepatici LDL și o eliminare crescută a particulelor LDL din circulație. Statinele și Ezetimibul administrate împreună potențază reducerea LDL-C cu 10–40%. Răspunsul variabil se datorează probabil diferențelor în ceea ce privește cantitatea de activitate reziduală a receptorilor LDL funcționali, pacienții cu receptori inactivi având un răspuns limitat la medicamentele care funcționează prin mecanisme care implică creșterea nivelului receptorilor LDL. Într-un raport, ezetimibul a contribuit la o reducere suplimentară de 15% a nivelurilor de LDL-C atunci când a fost adăugat la rosuvastatină 40 mg. Însă mulți pacienți necesită terapie suplimentară, inclusiv secheștranti ai acizilor biliari, pentru a atinge obiectivele terapeutice. Transplantul hepatic ortotopic este o opțiune excepțională, cu potențial de corectare metabolică pentru pacienții cu HF homozigotă care nu pot atinge niveluri optime de LDL după tratamentul farmacologic și pentru cei care nu pot tolera afereza lipidică. Transplantul hepatic înlocuiește ficatul la pacienții cu receptori disfuncționali, permițând o normalizare aproape completă a metabolismului lipoproteinelor. Afereza lipoproteinelor produce reduceri importante, dar tranzitorii, ale lipoproteinelor aterogene și poate încetini progresia bolii; tratamentul trebuie repetat și asociat terapiei farmacologice maxime tolerate. Primul transplant de ficat și inimă pentru HF homozigotă a avut loc în 1984 la o fetiță de șase ani cu boală coronariană severă [26]. La pacienții cu hipercolesterolemie primară severă (LDL-C mai mare de 190 mg/dL (>4,9 mmol/L)) fără boală cardiovasculară aterosclerotică ASCVD concomitentă, se va începe terapia cu doze mari de statine (sau statină de intensitate moderată + ezetimib) pentru a atinge un obiectiv LDL-C de < 100 mg/dL; dacă acest obiectiv nu este atins sau se înregistrează creșteri extreme de LDL-C, se va lua în considerare adăugarea unui inhibitor PCSK9 [27].

Dacă ținta nu poate fi atinsă cu doza maximă tolerată de statine și ezetimib sau atunci când există contraindicații/intoleranță, poate fi luată în considerare adăugarea acidului bempedoic, în funcție de riscul individual și de recomandările ghidului. Acesta este un cetoacid cu lanț lung, care inhibă ATP citrat-liaza, o enzimă citosolică implicată în metabolismul și sinteza lipidelor și glucidelor. Blocarea acestei enzime crește expresia receptorilor LDL hepatici și reduce concentrația LDL-C. Programul CLEAR a cuprins patru studii de fază 3: (1) CLEAR Tranquility (la pacienți intoleranți la statine); (2) CLEAR Harmony (pacienți cu LDL-C $\geq$ 70 mg/dL în ciuda terapiei cu statine cu doză maximă tolerată); (3) CLEAR Wisdom (pacienți cu ASCVD, HeFH sau ambele, aflați sub tratament optim cu statine); și (4) CLEAR Serenity (pacienți intoleranți la statine cu ASCVD și LDL-C controlat inadecvat). Aceste studii indică faptul că rezultatele privind siguranța și eficacitatea persistă timp de 2,5 ani la pacienții cu hipercolesterolemie și ASCVD și/sau HeFH. S-a demonstrat că acidul bempedoic reduce eficient LDL-C în comparație cu un placebo, ducând la îmbunătățirea rezultatelor globale și a

rezultatelor cardiovasculare pe termen lung pentru pacienții cu ASCVD deja stabilită sau cei cu risc crescut [28]. Conform actualizării din 2025 a ghidului pe dislipidemii din 2019, la pacienții cu HF homozigotă, la care statinele și inhibitorii PCSK9 au o eficacitate redusă, poate fi luat în considerare tratamentul cu Evinacumab, un anticorp monoclonal împotriva ANGPTL3 (angiopoietin-like 3), care a demonstrat beneficii potențiale cu o reducere a LDL-C cu aproape 50% [18].

Țintele terapeutice

Principalele obiective terapeutice în tratamentul hiperlipidemiei, conform ghidurilor AHA/ACC, sunt axate pe scăderea nivelului de LDL-C pentru a reduce riscul de boli cardiovasculare aterosclerotice. Se recomandă evaluarea aderenței și răspunsului procentual la hipolipemianțe și modificările stilului de viață prin măsurarea repetată a lipidelor la 4 până la 12 săptămâni după inițierea tratamentului cu statine sau ajustarea dozei, repetată la fiecare 3 până la 12 luni, la necesitate. Răspunsul terapiei inițiate se evaluează prin calcularea reducerii procentuale a nivelurilor de LDL-C comparativ cu valorile inițiale. O valoare a lipoproteinei(a) $\geq$ 50 mg/dL ($\geq$ 125 nmol/L) reprezintă un modulator al riscului cardiovascular și poate susține intensificarea controlului global al factorilor de risc; statinele nu reduc în mod direct Lp(a) [18, 27].

S-a acordat o atenție deosebită rezultatelor metaanalizelor care confirmă reducerea dependentă de doză a bolii cardiovasculare cu agenți hipolipemianți; cu cât reducerea absolută a LDL-C este mai mare, cu atât reducerea riscului cardiovascular este mai mare. Există o variabilitate individuală considerabilă în răspunsul LDL-C la tratament, care este considerată în mod tradițional pentru a susține o abordare personalizată a managementului. La pacienții cu HF cu risc foarte mare de boală cardiovasculară aterosclerotică datorată antecedentelor de BCV aterosclerotică sau prezenței unui alt factor de risc major, obiectivele LDL-C sunt o reducere cu $\geq$ 50% de la nivelul inițial și un nivel al LDL-C < 1,4 mmol/L (55 mg/dL). În absența BCV aterosclerotice sau a unui alt factor de risc major, pacienții cu HF sunt încadrați la risc înalt, iar obiectivele sunt reducerea LDL-C cu $\geq$ 50% față de valoarea inițială și atingerea unui LDL-C < 1,8 mmol/L (70 mg/dL) [25]. Există și obiective secundare care au fost definite pentru nonHDL-C și pentru ApoB; acestea primesc o clasificare moderată, deoarece nu au fost studiate pe larg în studii clinice randomizate. Obiectivul specific pentru nonHDL-C ar trebui să fie cu 0,8 mmol/L (30 mg/dL) mai mare decât obiectivul corespunzător pentru LDL-C; ajustarea terapiei hipolipemianțe în conformitate cu aceste obiective secundare poate fi luată în considerare la pacienții cu risc cardiovascular foarte ridicat după atingerea unui obiectiv pentru LDL-C, deși avantajele clinice ale acestei abordări în ceea ce privește rezultatele rămân de studiat.

Recomandări pentru ținte secundare:

1. non-HDL-C < 2,2 mmol/L (< 85 mg/dL), < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL) și < 3,4 mmol/L (< 130 mg/dL) la persoanele cu risc cardiovascular foarte ridicat, ridicat și

moderat, respectiv;

2. ApoB < 65 mg/dL, < 80 mg/dL și < 100 mg/dL la persoanele cu risc cardiovascular total foarte ridicat, ridicat și moderat, respectiv [27].

Concluzii

Hipercolesterolemia familială reprezintă o afecțiune genetică frecventă, dar subdiagnosticată, caracterizată printr-o expunere cumulativă crescută la LDL-C încă din copilărie, ceea ce determină un risc semnificativ de boală cardiovasculară aterosclerotică prematură. Analiza datelor actuale evidențiază faptul că povara lipidică pe parcursul vieții constituie un determinant major al pronosticului, depășind importanța valorilor lipidice izolate. Diagnosticul precoce, bazat pe criterii clinice standardizate și confirmat prin testare genetică, rămâne esențial pentru reducerea întârzierilor terapeutice. Implementarea sistematică a screeningului familial în

cascadă se dovedește a fi o strategie eficientă și cost-eficientă pentru identificarea cazurilor nediagnosticate, contribuind la prevenția multigenerațională a bolii cardiovasculare.

Managementul optim al pacienților cu hipercolesterolemie familială necesită o abordare complexă, care include intervenții asupra stilului de viață și terapii farmacologice intensive. Statinele în doze maxime tolerate, asociate cu ezetimib și, atunci când este necesar, cu inhibitorii PCSK9 sau alte terapii inovatoare, permit atingerea țintelor terapeutice recomandate și reduc semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare majore.

În concluzie, HF trebuie considerată o veritabilă urgență de prevenție cardiovasculară. Creșterea gradului de conștientizare, dezvoltarea programelor de screening și aplicarea consecventă a ghidurilor internaționale sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului pe termen lung și reducerea poverii bolii la nivel populațional.

Bibliografie

1. Zhang Y, Dron JS, Bellows BK, et al. Familial Hypercholesterolemia Variant and Cardiovascular Risk in Individuals With Elevated Cholesterol. *JAMA Cardiol.* 2024;9(3):263–271. doi:10.1001/jamacardio.2023.5366
2. Vaezi Z, Amini A. Familial Hypercholesterolemia. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556009/>
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
4. Mhaimeed O, Burney ZA, Schott SL, Kohli P, Marvel FA, Martin SS. The importance of LDL-C lowering in atherosclerotic cardiovascular disease prevention: Lower for longer is better. *Am J Prev Cardiol.* 2024;18:100649. doi:10.1016/j.ajpc.2024.100649
5. Khera AV, Hegele RA. What Is Familial Hypercholesterolemia, and Why Does It Matter?. *Circulation.* 2020;141(22):1760–1763. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046961
6. Loh WJ, Watts GF. The Inherited Hypercholesterolemias. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022;51(3):511–537. doi:10.1016/j.ecl.2022.02.006
7. Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>
8. Humphries SE, Futema M. Genetic Determinants of the Familial Hypercholesterolaemia Phenotype. *Ann Hum Genet.* 2025;89(5):293–304. doi:10.1111/ahg.12594
9. Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2022;16(6):813–821. doi:10.1016/j.jacl.2022.09.006
10. Marusic T, Sustar U, Sadiq F, et al. Genetic and Clinical Characteristics of Patients With Homozygous and Compound Heterozygous Familial Hypercholesterolemia From Three Different Populations: Case Series. *Front Genet.* 2020;11:572176. doi:10.3389/fgene.2020.572176
11. Tam FC, Lin MQ, Lam TH, Tse HF, Wong CK. Atherosclerotic plaque, cardiovascular risk, and lipid-lowering strategies: a narrative review. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1659228. doi:10.3389/fcvm.2025.1659228
12. Melnes T, Bogsrud MP, Christensen JJ, et al. LDL cholesterol burden in elderly patients with familial hypercholesterolemia: Insights from real-world data. *Am J Prev Cardiol.* 2025;22:100986. doi:10.1016/j.ajpc.2025.100986
13. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013225. doi:10.1161/JAHA.119.013225
14. Bianconi V, Banach M, Pirro M; International Lipid Expert Panel (ILEP). Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(4):205–215. doi:10.1016/j.tcm.2020.03.004
15. Sánchez-Hernández RM, Civeira F. Familial dyslipidemias: Genotype-phenotype relationship. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2023;70(8):523–525. doi:10.1016/j.endien.2023.05.015
16. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1935–1947. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.060

17. Alonso R, Argüeso R, Álvarez-Baños P, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Mata P. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein(a): Two Partners in Crime?. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(6):427-434. doi:10.1007/s11883-022-01019-5
18. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;46(42):4359-4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf90
19. Medeiros AM, Bourbon M. Genetic Testing in Familial Hypercholesterolemia: Is It for Everyone?. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(4):127-132. doi:10.1007/s11883-023-01091-5
20. Ajufo E, deGoma EM, Raper A, Yu KD, Cuchel M, Rader DJ. A randomized controlled trial of genetic testing and cascade screening in familial hypercholesterolemia. *Genet Med.* 2021;23(9):1697-1704. doi:10.1038/s41436-021-01192-z
21. Spitz JA, Miller R, Patel J. The Power of the Pedigree: Cascade Screening in Familial Hypercholesterolemia. *JACC Adv.* 2024;3(9):101201. doi:10.1016/j.jacadv.2024.101201
22. Lambert CT, Sandesara P, Isadinso I, et al. Current Treatment of Familial Hypercholesterolaemia. *Eur Cardiol.* 2014;9(2):76-81. doi:10.15420/ecr.2014.9.2.76
23. Jennifer G Robinson, Michel Farnier et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1489-1499. doi:10.1056/NEJMoA1501031
24. Gianos E, Chair V, P. Barton Duell et al. Lipoprotein Apheresis: Utility, Outcomes and Implementation in Clinical Practice: A Scientific Statement From the American Heart Association. *AHA/ ASA Journals.* 2024; 44(12). doi: 10.1161/ATV.000000000000177
25. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
26. Mormone A, Tortorella G, Esposito F, et al. Advances in Pharmacological Approaches for Managing Hypercholesterolemia: A Comprehensive Overview of Novel Treatments. *Biomedicines.* 2024;12(2):432. Published 2024 Feb 14. doi:10.3390/biomedicines12020432
27. Feingold KR. Guidelines for the management of high blood cholesterol. In: *Endotext.* MDText.com, Inc.; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305897/>
28. Sudano I. Bempedoic Acid: Results of the CLEAR Program. *Cardiovasc. Med.* 2024; 27(3):80. doi:10.4414/cvm.2024.1379434015

Recepționat – 15.04.2026, Acceptat pentru publicare – 01.09.2026

Autor corespondent: Tatiana Nistor, tatiananistor2014@gmail.com

Declarația de conflict de interese: Autorii declară că nu există conflicte de interese.

Declarația de finanțare: Această cercetare nu a beneficiat de finanțare externă.

Declarația de etică: Manuscrisul reprezintă o sinteză narativă a literaturii publicate și, pentru această componentă, nu a necesitat aprobarea unui comitet de etică a cercetării. Figura 1 provine din activitatea clinică; pentru utilizarea și publicarea imaginii a fost obținut consimțământul informat al pacientului. Imaginea nu permite identificarea pacientului.

Contribuția autorilor: Nistor Tatiana – conceptualizare, investigație, căutarea și selecția literaturii, scriere și redactarea manuscrisului inițial; Mădălina Costin - investigație, căutarea și selecția literaturii, scriere și editare; Viorica Ochișor – investigație, revizuire și editare, vizualizare, validare, supraveghere; Ecaterina Argint - investigație, revizuire și editare, vizualizare, supraveghere.

Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

Citare: Nistor T, Costin M, Ochișor V, Argint E. Hipercolesterolemia familială: importanța recunoașterii precoce a unei boli silențioase [Familial hypercholesterolemia: the importance of early recognition of a silent disease]. *Arta Medica.* 2026;99(2):e2026010. doi: 10.5281/zenodo.22235904