



REPORTE DE CASO

Importancia de la identificación del riesgo cardiovascular genético en pacientes pediátricos

Juan Manuel Sánchez-Vargas^{1,2} , Lina Johanna Moreno-Giraldo^{2,3,4} 

1) Programa de Residencia en Pediatría, Universidad Libre Seccional; 2) Grupo de Investigación Pediátrica (GRINPED);

3) Sección de Genética Médica, Adscrita a Universidad Libre Seccional; 4) Grupo NUROMET, Cali, Colombia.

Recibido: 10 de octubre de 2023 / Aceptado: 10 de septiembre de 2023 / Publicado: 23 de octubre de 2023



Resumen

Introducción: El hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad con herencia autosómico dominante, manifestándose en genotipos homocigoto (HFHo) o heterocigoto (HFHe). Se caracteriza por elevación de concentraciones plasmáticas de colesterol, particularmente niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL). Puede conducir a la formación de la placa aterosclerótica en las arterias coronarias y la aorta proximal a una edad temprana, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares prematuros de tipo angina e infarto agudo de miocardio. El diagnóstico puede realizarse con dos aspectos: clínico y genético. **Caso clínico:** Presentamos el caso de un paciente adolescente asintomático con antecedentes familiares relevantes en primer y segundo grado de consanguinidad de enfermedad cardiovascular, hiperlipidemia de difícil manejo y muertes tempranas. Dado antecedentes familiares e importancia de descartar una enfermedad genética hereditaria asociada a riesgo cardiovascular, se solicitó perfil lipídico con resultados anormales de hiperlipidemia a expensas de LDL en plasma. Posterior a estos resultados, se solicitó un panel molecular de genes asociados a hipercolesterolemia, obteniendo variantes patogénicas en el gen que codifica los receptores para la LDL (*LDLR*) y en el gen de la proteína adaptadora 1 del receptor de LDL (*LDLRAP1*), ambos asociados al hipercolesterolemia familiar. **Discusión y conclusión:** Con este resultado, es posible realizar una adecuada intervención que sea predictiva, preventiva, personalizada y participativa. Puede instaurarse un tratamiento dirigido, realizar un adecuado seguimiento y asesoramiento genético, incluyendo riesgo de heredabilidad, búsqueda activa de otros posibles familiares portadores de la enfermedad, y así impactar en la morbilidad y mortalidad.

INTRODUCCION

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es una condición genética con alta prevalencia en la población general alrededor del mundo. Se caracteriza por elevación de concentraciones plasmáticas de colesterol, particularmente niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) [1]. Las personas afectadas por HF tienen un mayor riesgo de desarrollo temprano y progresivo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, en niños y adolescentes, puede sospecharse por signos clínicos clásicos, como los xantomas tendinosos [2].

El patrón hereditario de la HF es autosómico dominante, el cual puede ser de tipo homocigoto (HFHo) o heterocigoto (HFHe). La causa más frecuente son variantes en el gen que codifica los receptores para la LDL (*LDLR*), con menor frecuencia sucede por variantes en el gen de la apolipoproteína B100 (*APOB* 100), en el gen de la proproteína convertasa de subtilisina/kexina 9 (*PCSK9*) o en el gen de la proteína adaptadora 1 del receptor de LDL (*LDLRAP1*) [3].

La HFHe, tiene una prevalencia de 1 por cada 312 personas aproximadamente, lo que se traduce en un estimado de 6.8-8.5 millones de niños y adolescentes en el mundo [4]. A pesar de que nacionalmente no hay estadísticas oficiales reportadas, se puede utilizar las estadísticas mundiales para estimar que la prevalencia en Colombia de la HFHe está entre 96.000-240.000 [5].

En Colombia, la HFHo hace parte de las enfermedades huérfanas reconocidas [6]. No se reconoce la HFHe. La Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular convocó a especialistas de múltiples campos para elaborar un documento de revisión sobre la HF. Debido a que a nivel nacional no se

Autor corresponsal

Juan Manuel Sánchez-Vargas

Email

juanmasanchezv@gmail.com

Palabras clave: hipercolesterolemia familiar, enfermedad cardiovascular, enfermedades genéticas, diagnóstico temprano.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

Licencia y distribución: Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0.

DOI: 10.37980/im.journal.ggcl.20232245

emprenden acciones de búsqueda y diagnóstico temprano, y tampoco se cuenta con un consolidado estadístico sobre la carga poblacional, prevalencia e incidencia de esta patología, se realizó la propuesta de realizar un registro colombiano de HF que permita el conocimiento detallado de las frecuencias y distribuciones de las formas de HF, documento que aún se está gestando [5].

Dado la relevancia clínica de esta patología, la cual es considerada un problema de salud pública, se han creado programas de screening y de detección precoz de HF. Sin embargo, el diagnóstico en edades tempranas sigue siendo un reto debido a que, en muchas ocasiones, las manifestaciones clínicas en edades pediátrica no son observables, o los antecedentes familiares no son adecuadamente identificados. [7]. Las tres características principales que determinan la HF son la elevación plasmática de niveles de LDL, presencia de xantomas tendinosos y una aparición prematura de una enfermedad cardiovascular aterosclerótica [2].

El diagnóstico de HF puede realizarse con dos aspectos: clínico y genético. En cuanto al componente clínico, se han descrito en múltiples guías y consensos a nivel mundial, diferentes criterios diagnósticos. El diagnóstico fenotípico, puede realizarse estipulando una concentración plasmática de LDL >190 mg/dL en 2 muestras de sangre diferentes y posterior a un período de 3 meses de adecuada alimentación [8].

La mayoría de pacientes pediátricos no muestra manifestaciones clínicas, sin embargo, entre ellas, los xantomas tendinosos son hallazgos clásicos, su presencia orienta más hacia una HFHo en vez de una HFHe [9].

El componente diagnóstico genético, se realiza mediante la identificación de una variante patogénica, realizada con pruebas genéticas [2]. Los pacientes con HF pueden ser clasificados en forma monogénica o poligénica. Se ha descrito que la HF que es más propensa a ocasionar eventos coronarios más prematuramente es la monogénica [10].

El manejo de la HF depende si se cursa con HFHe o HFHo. En la primera, deben realizarse modificaciones de estilo de vida desde el diagnóstico, luego si los infantes son mayores de 8 años y la LDL es >154 mg/dL es necesario iniciar estatinas. También, si

el infante tiene más de 10 años y la LDL es >135 mg/dL, debe añadirse a terapia farmacológica ezetimibe. Mientras que, en la HFHo, deben realizarse cambios en el estilo de vida y debe iniciarse tanto estatinas como ezetimibe de manera conjunta [2]. Se describe que si los valores séricos de LDL son >135 mg/dL, deben iniciarse terapias nuevas y poco convencionales en adultos. Si sobrepasan los 308 mg/dL, se sugiere iniciar aféresis de lipoproteínas, y si esta última no está disponible, la última medida es el trasplante hepático, en niños no está descrito esta opción terapéutica [11].

En la actualidad, existen varios fármacos novedosos como opciones de tratamiento para adultos con HF; sin embargo, pocos han sido aprobados para la población pediátrica que cursa con esta enfermedad. Por un lado, se conoció que la inhibición duradera de la síntesis de la *PCSK9* se realiza mediante el inclisiran, un pequeño ARN de interferencia, puede conducir a una disminución de LDL sérico del 47,9%, en comparación con los adultos con HFHe que recibieron un placebo [12]. Su uso para el tratamiento de la dislipidemia primaria en adultos fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2020, mientras que todavía está en evaluación para pacientes adultos con HFHo. Otro fármaco, el evolocumab, recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para pacientes con HFHo > 12 años de edad, y también ha demostrado su potencial como tratamiento para niños HFHe con concentraciones de LDL séricas altas [13]. También, se están realizando estudios para probar el uso de alirocumab, un inhibidor de la proproteína convertasa de subtilisina-kexina (*PCSK9*), en niños y adolescentes (8-17 años) que cursan con HFHe y HFHo, estudios que han tenido resultados prometedores [14].

En 2020, el ácido bempedoico, aprobado por la FDA, que reduce los niveles de LDL en sangre a través de la inhibición de la ATP-citrato sintasa, fue declarada solo para el tratamiento de pacientes adultos con HFHe [15]. Por último, un ensayo controlado aleatorizado en pacientes pediátricos con HFHo fue llevado a cabo para evaluar el uso de mipomersen como terapia adyuvante, con exitosos resultados con respecto a la eficacia de los parámetros en el tratamiento a largo plazo [16]; sin embargo, no hay ensayos similares realizados en niños y adolescentes con HFHe.

Tabla 1. Resumen de los resultados de secuenciación.

Gen	Coordenadas de la variante	Cambio de aminoácido	Cigosis	Significancia Clínica	Referencia
SMPD1	NM_000543.4: c.688C>T	p.(Arg230)Cys)	Heterocigota	Patogénica	rs1057516483
SMPD1	NM_000543.4: c.1780_1782del	p.(Thr59del)	Heterocigota	Probablemente Patogénica	-

Los resultados mostraron variantes puntuales y variantes de número de copias (CNV) mediante tecnología NGS en genes asociados a la enfermedad de Niemann Pick.

CASO CLINICO

Paciente masculino de 12 años, asintomático quien consulta por antecedente familiar paterno con diagnóstico, clínico y paraclínico de hipercolesterolemia familiar en tratamiento con estatina y terapia biológica, sin previo estudio genético y familiares de 2do y 3er grado de consanguinidad con antecedente de dislipidemia y muerte temprana por cardiopatías.

Al examen físico xantelasmas, no xantomas cutáneos o tendinosos palpables, signos vitales normales para la edad, peso, género, índice de masa corporal entre 0 a +1 desviación estándar, no hepatomegalia, sin alteraciones corneales. Tiene perfil lipídico con niveles de colesterol total de 372 mg/dL (valor normal <200 mg/dL), colesterol HDL de 38 mg/dL (valor normal >60 mg/dL), colesterol LDL de 304 mg/dL (valor normal <130 mg/dL) y triglicéridos de 159 mg/dL (valor normal <150 mg/dL).

Dado los antecedentes familiares relevantes asociados a riesgo cardiovascular de origen genético sin estudios moleculares familiares y dada la importancia de un diagnóstico preciso, y específico, a fin de instaurar un tratamiento dirigido y personalizado, seguimiento, pronóstico y asesoramiento genético incluyendo riesgo de heredabilidad, se solicitó panel molecular de genes asociados a hipercolesterolemia familiar metodología NGS (Secuenciación de Nueva Generación) + CNVs (Variantes de Número de Copias) que incluyó los genes (*ABCG5, ABCG8, APOB, LDLR, LDLRAP1, PCSK9*).

Se reportaron variantes patogénicas con patrón hereditario autosómico dominante de tipo heterocigoto, en los genes *LDLR* (Mendelian Inheritance in Man (MIM) *606945) y *LDLRAP1* (MIM *605747), los cuales respectivamente se asocian con una hipercolesterolemia familiar 1 (MIM #143890) de herencia autosómica dominante; e hipercolesterolemia familiar 4 (MIM #603813) de herencia autosómica recesiva.

El panel molecular de genes asociados a hipercolesterolemia familiar empleando metodología NGS (Secuenciación de Nueva Generación) + CNVs (Variantes de Número de Copias) que incluyó los genes (*ABCG5, ABCG8, APOB, LDLR, LDLRAP1, PCSK9*), reportó una variante heterocigota patogénica en el gen *LDLR*, consistente en el cambio de una citosina por una timina en la posición 1.246 del ADNc, en el exón 9/18 del gen (c.1246C>T), que a nivel de la proteína genera el cambio missense de una arginina por un triptófano en el codón 416 (p.Arg216Trp), un residuo aminoacídico altamente conservado ubicado en el dominio funcional LDL-receptor clase B1. Reportó también una variante heterocigota probablemente patogénica en el gen *LDLRAP1*, consistente en una deleción en la posición 604 del ADNc correspondiente al exón 6/9 (c.604del), que a nivel de la proteína produce el cambio frameshift de corrimiento del marco de lectura que lleva a una señal de parada prematura en el codón 204 (p.Ser202ProfsTer2) en una proteína de 309 aminoácidos. Las variantes patogénicas en el gen *LDLR* (OMIM *606945) se asocian con una hipercolesterolemia familiar 1 (OMIM #143890) de herencia autosómica dominante. Por su parte, las variantes patogénicas en el gen *LDLRAP1* (OMIM *605747) se asocian con hipercolesterolemia familiar 4 (MIM #603813) de herencia autosómica recesiva, lo que confiere riesgo de heredabilidad. Se documentó que el paciente es portador de la variante patogénica heterocigota c-1236C>T; p.Arg416Trp en el gen *LDLR*; siendo el fenotipo de dislipidemia concordante y listado en asociación con hipercolesterolemia (Ver tabla 1).

Se clasifica esta variante como patogénica dada la alteración manifiesta sobre el reciclaje del receptor defectuoso (ID ClinVar: 357985), lo cual además impacta sobre la respuesta de los pacientes al uso farmacológico de estatinas. Así mismo, es portador de la variante probablemente patogénica heterocigota

c.604del; p.Ser202ProfsTer2 en el gen *LDLRAP1*. Esta variante produce probablemente un transcrito de ARNm degradado por el sistema NMD (del inglés nonsense mediated decay) o una proteína no funcional.

DISCUSION

La hipercolesterolemia familiar (HF), es una enfermedad de herencia patrón hereditario autosómico dominante, el cual puede ser de tipo homocigoto (HFHo) o de tipo heterocigoto (HFHe), y se caracteriza por elevación de concentraciones plasmáticas de colesterol, particularmente niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL). Puede conducir a la formación de la placa aterosclerótica en las arterias coronarias y la aorta proximal a una edad temprana, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares prematuros de tipo angina e infarto agudo de miocardio.

El diagnóstico de HF puede realizarse con dos aspectos: clínico y genético. Este paciente cumple con ambos aspectos. En cuanto al componente clínico, presenta los niveles de LDL séricos >160 mg/dl y cumple con historia familiar de enfermedades coronarias prematuras y diagnóstico de hipercolesterolemia en familiar de primer grado. El diagnóstico molecular de hipercolesterolemia familiar implica la identificación de variantes patogénicas heterocigotas en los genes *APOB*, *LDLR* o *PCSK9*, y como posibilidad alterna, pueden identificarse variantes patogénicas bialélicas en el gen *LDLRAP1* (PMID:24404629). El proceso de captación de colesterol necesita la expresión del *LDLR* y la actividad de una proteína adaptadora para el *LDLR* (*LDLRAP1*), que interviene en el ingreso a la célula del receptor, una vez que este ha captado el colesterol [17].

La HF puede ser clasificada en forma monogénica o poligénica, la cual es causada por la asociación de variaciones genéticas comunes. Se ha descrito que la HF que es más propensa a ocasionar eventos coronarios más prematuramente es la monogénica [10].

En este paciente, se encontró una variante heterocigota patogénica en el gen *LDLR* y una variante heterocigota probablemente patogénica en el gen *LDLRAP1*. Ambas asociadas a hipercolesterolemia familiar de herencia autosómica, lo que confiere riesgo de heredabilidad. Las interacciones en estos genes, conllevan a mayor severidad y desenlaces adversos cardiovasculares tempranos.

La causa más frecuente de HF, son variantes en el gen que codifica los receptores para el *LDLR* y con menor frecuencia sucede por variantes en el gen *LDLRAP1* [3]. La HFHe, tiene una prevalencia de 1 por cada 312 personas aproximadamente, lo que se traduce en un estimado de 6.8-8.5 millones de niños y adolescentes en el mundo [4]. A pesar de que nacionalmente no hay estadísticas oficiales reportadas, se puede estimar que la prevalencia en Colombia de la HFHe está entre 96,000-240,000 [5].

En Colombia, no hay un protocolo o guía en donde se dicte sobre la tamización poblacional pediátrica de esta enfermedad. Por otro lado, a nivel mundial, no se recomienda la realización del tamizaje universal al nacimiento, a pesar de que este es factible en el contexto de tamización neonatal para algunas enfermedades metabólicas, sin embargo, para esto se precisa de apoyo gubernamental. En Italia, se recomienda realizar un tamizaje selectivo entre los 2 y 10 años de edad, ya que a esta edad los valores séricos lipídicos son constantes, siendo valores similares a los encontrados en la adultez temprana [18]. En recientes años, algunos autores en países desarrollados de primer mundo, recomiendan realizar un tamizaje en cascada a los niños que tengan familiares de 1er y 2do grado de consanguinidad con la enfermedad [19].

En la actualidad, existen varios fármacos novedosos como opciones de tratamiento para adultos con HF; sin embargo, pocos han sido aprobados para la población pediátrica que cursa con esta enfermedad. Entre los fármacos que resaltan para el uso pediátrico, se describe el evolocumab, el cual recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para pacientes con HFHo > 12 años de edad, y también ha demostrado su potencial como tratamiento para niños HFHe con concentraciones de LDL séricas altas [13]. También, se están realizando estudios para probar el uso de alirocumab, un inhibidor de la proproteína convertasa de subtilisina-kexina (*PCSK9*), en niños y adolescentes (8-17 años) que cursan con HFHe y HFHo, estudios que han tenido resultados prometedores [14]. Debido a los antecedentes familiares de primer y segundo grado de consanguinidad con muerte en edades tempranas e historia de dislipidemia, es necesario realizar un manejo dirigido farmacológico y no farmacológico con este paciente, además de realizar un seguimiento estricto para prevenir eventos coronarios agudos prematuros y desenlaces adversos.

CONCLUSIONES

La HF es una condición genética con alta prevalencia en la población general alrededor del mundo. Se caracteriza por elevación de concentraciones plasmáticas de colesterol, particularmente niveles de colesterol LDL, lo que conlleva a tener un mayor riesgo de desarrollo temprano y progresivo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La causa más frecuente son variantes en el gen que codifica el LDLR y con menor frecuencia sucede por variantes en el gen LDLRAP1.

En Colombia, la HFHe no hace parte de las enfermedades huérfanas [6]. Tampoco hay una publicación dirigida al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad en ninguno de sus patrones de herencia.

A nivel nacional no se cuentan con estadísticas sobre prevalencia de la enfermedad, mucho menos en pediatría, se realizó la propuesta de realizar un registro colombiano de HF que permita el conocimiento detallado de las frecuencias y distribuciones de las formas de HF, documento que aún se está gestando [5].

Estudio necesario para conocer la carga poblacional de esta patología, caracterizar a los pacientes con esta enfermedad, realizar una identificación temprana a través de las familias afectadas y así poder realizar un seguimiento adecuado para manejar a los pacientes y así evitar desenlaces tempranos que aumenten la morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares en esta población.

REFERENCIAS

- [1] Ramaswami U, Humphries SE. Management of familial hypercholesterolaemia in childhood. Vol. 32, *Current opinion in pediatrics*. NLM (Medline); 2020. p. 633–40.
- [2] Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. Vol. 10, *Biomedicines*. MDPI; 2022.
- [3] Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Sep;5(9):652–61.
- [4] Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 26;75(20):2553–66.
- [5] Merchán A, Ruiz AJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al. Hipercolesterolemia familiar: Artículo de revisión. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016 Jun 1;23:4–26.
- [6] Ministerio de Salud y de Protección Social. Resolución 5265 de 2018. Colombia 2018 p. 1–26.
- [7] Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Ahmed CD, Alkhnifsawi M, Almahmeed W, et al. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. Vol. 5, *JAMA Cardiology*. American Medical Association; 2020. p. 217–29.

Dado la relevancia clínica de esta patología, la cual es considerada un problema de salud pública, se han creado programas de screening y de detección precoz de HF. Sin embargo, el diagnóstico en edades tempranas sigue siendo un reto debido a que en muchas ocasiones, en la edad pediátrica, no van a haber manifestaciones clínicas clásicas o no se van a documentar adecuadamente los antecedentes familiares [7]. El paciente del caso reportado era asintomático y no tenía hallazgos anormales en el examen físico.

En Colombia, no hay estadísticas oficiales reportadas sobre la prevalencia de esta enfermedad. Es necesaria la realización de más estudios para abordar mejor esta patología, aumentar la tamización, describir la carga poblacional, realizar una concientización del gremio de personal de la salud para considerar esta patología como diagnóstico diferencial para realización de una buena consejería genética, así se encuentran pacientes asintomáticos ya que pueden tener riesgo de cursar con una enfermedad cardiovascular temprana y de esa manera evitarlas.

Es necesario también fortalecer las estrategias de salud pública para la promoción y prevención de la salud en toda la población. Es prioridad una identificación temprana de esta enfermedad a través de una completa historia clínica, examen físico, conocer riesgos genéticos familiares e importancia de tamización de la población, acercándonos a la medicina anticipatoria, preventiva, predictiva, participativa y de prevención.

- [8] Ramaswami U, Cooper J, Humphries SE. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: Preliminary data. *Arch Dis Child*. 2017 Mar 1;102(3):255–60.
- [9] Alnouri F, Al-Allaf FA, Athar M, Abduljaleel Z, Alabdullah M, Alammari D, et al. Xanthomas can be misdiagnosed and mistreated in homozygous familial hypercholesterolemia patients: A call for increased awareness among dermatologists and health care practitioners. *Glob Heart*. 2020 Feb 28;15(1).
- [10] Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia with Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2020 Apr 1;5(4):390–9.
- [11] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 139, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. E1082–143.
- [12] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 16;382(16):1520–30.
- [13] Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 1;383(14):1317–27.
- [14] Daniels S, Caprio S, Chaudhari U, Manvelian G, Baccara-Dinet MT, Brunet A, et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study. *J Clin Lipidol*. 2020 May;14(3):322–330.e5.
- [15] Banach M, Duell PB, Gotto AM, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020 Oct 1;5(10):1124.
- [16] Raal FJ, Braamskamp MJ, Selvey SL, Sensinger CH, Kastelein JJ. Pediatric experience with mipomersen as adjunctive therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2016 Jul;10(4):860–9.
- [17] Goldstein JL, Brown MS. The Cholesterol Quartet. *Science* (1979). 2001 May 18;292(5520):1310–2.
- [18] Banderali G, Capra ME, Biasucci G, Stracquaino R, Viggiano C, Pederiva C. Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Ital J Pediatr*. 2022 Dec 15;48(1):115.
- [19] Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: Clinical diagnosis, management, and emerging therapies. Vol. 63, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2014. p. 1935–47.