

## MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS E CARDIOVASCULARES NA HF HOMOZIGÓTICA: UM CASO, DOIS SISTEMAS, UMA MESMA DOENÇA

CUTANEOUS AND CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS IN HOMOZYGOUS FH:  
ONE CASE, TWO SYSTEMS, ONE DISEASE

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS Y CARDIOVASCULARES EN LA HF HOMOCIGOTA:  
UN CASO, DOS SISTEMAS, UNA ENFERMEDAD

Julia Marques Veríssimo Silva<sup>1</sup>  
Ana Claudia Cavalcante Nogueira<sup>2</sup>  
Carina Brauna Leite<sup>3</sup>

**RESUMO:** A hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) é uma doença genética rara, caracterizada por elevações extremas do colesterol LDL desde a infância, associando-se a manifestações cutâneas precoces e doença cardiovascular grave e prematura. A relevância deste estudo reside na necessidade de reconhecimento clínico precoce dessa condição, frequentemente subdiagnosticada, a fim de reduzir desfechos cardiovasculares fatais. O objetivo deste trabalho é relatar um caso clínico de HFHo, destacando a correlação entre manifestações cutâneas e cardiovasculares como expressões sistêmicas de uma mesma doença. Trata-se de um relato de caso de paciente masculino, 52 anos, atendido em serviço terciário de cardiologia, submetido à avaliação clínica detalhada, exames laboratoriais, métodos de imagem cardiovascular e teste genético molecular. Os achados incluíram xantomas tendinosos desde a adolescência, níveis extremamente elevados de LDL-colesterol apesar de estatina em alta intensidade, escore de cálcio coronariano elevado, doença arterial coronariana multivascular grave, disfunção ventricular esquerda importante e confirmação genética de variantes patogênicas em homozigose no gene LDLR. A pontuação elevada na *Dutch Lipid Clinic Network* corroborou o diagnóstico de HF definida. O paciente foi encaminhado para cirurgia de revascularização do miocárdio associada ao fechamento de comunicação interatrial. Conclui-se que a HFHo deve ser considerada diante de xantomas precoces e dislipidemia grave, sendo essencial a integração entre avaliação clínica, exames complementares e diagnóstico genético para manejo adequado e redução da morbimortalidade cardiovascular.

1

**Palavras-chave:** Hipercolesterolemia Familiar Homozigota. Doença da Artéria Coronariana. Técnicas de Diagnóstico Molecular. Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases. Relatos de Casos. Hiperlipidemias.

<sup>1</sup>Residente de Cardiologia Escola Superior em Ciências da Saúde (SESDF) - Hospital de Base do Distrito Federal.

<sup>2</sup>Orientadora. Doutora em ciências médicas, Universidade de Brasília (UNB).

<sup>3</sup>Coorientadora. Especialista em cardiologia, Hospital de Base do Distrito Federal.

**ABSTRACT:** Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is a rare genetic disease characterized by extremely high LDL cholesterol levels from childhood, associated with early cutaneous manifestations and severe and premature cardiovascular disease. The relevance of this study lies in the need for early clinical recognition of this frequently underdiagnosed condition to reduce fatal cardiovascular outcomes. The objective of this work is to report a clinical case of HoFH, highlighting the correlation between cutaneous and cardiovascular manifestations as systemic expressions of the same disease. This is a case report of a 52-year-old male patient, seen in a tertiary cardiology service, who underwent detailed clinical evaluation, laboratory tests, cardiovascular imaging methods, and molecular genetic testing. The findings included tendon xanthomas since adolescence, extremely high LDL-cholesterol levels despite high-intensity statin therapy, elevated coronary calcium score, severe multivessel coronary artery disease, significant left ventricular dysfunction, and genetic confirmation of homozygous pathogenic variants in the LDLR gene. The high score on the Dutch Lipid Clinic Network corroborated the diagnosis of definite FH. The patient was referred for coronary artery bypass grafting combined with atrial septal defect closure. It is concluded that HoFH should be considered in the presence of early xanthomas and severe dyslipidemia, and that the integration of clinical evaluation, complementary tests, and genetic diagnosis is essential for adequate management and reduction of cardiovascular morbidity and mortality.

**Keywords:** Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Coronary Artery Disease. Molecular Diagnostic Techniques. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors. Case Reports. Hyperlipidemias.

**RESUMEN:** La hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) es una enfermedad genética rara que se caracteriza por niveles extremadamente altos de colesterol LDL desde la infancia, asociados con manifestaciones cutáneas tempranas y enfermedad cardiovascular grave y prematura. La relevancia de este estudio radica en la necesidad de un reconocimiento clínico temprano de esta afección, frecuentemente infradiagnosticada, para reducir los desenlaces cardiovasculares fatales. El objetivo de este trabajo es reportar un caso clínico de HFHo, destacando la correlación entre las manifestaciones cutáneas y cardiovasculares como expresiones sistémicas de la misma enfermedad. Se trata del caso de un paciente masculino de 52 años, atendido en un servicio de cardiología terciaria, que se sometió a una evaluación clínica detallada, pruebas de laboratorio, métodos de imagen cardiovascular y pruebas genéticas moleculares. Los hallazgos incluyeron xantomas tendinosos desde la adolescencia, niveles extremadamente altos de colesterol LDL a pesar del tratamiento intensivo con estatinas, puntuación elevada de calcio coronario, enfermedad coronaria multivaso grave, disfunción ventricular izquierda significativa y confirmación genética de variantes patogénicas homocigotas en el gen LDLR. La alta puntuación en la Red Clínica Holandesa de Lípidos corroboró el diagnóstico de HF definitiva. El paciente fue derivado para una cirugía de revascularización coronaria combinada con el cierre de la comunicación interauricular. Se concluye que la HFHo debe considerarse en presencia de xantomas tempranos y dislipidemia grave, y que la integración de la evaluación clínica, las pruebas complementarias y el diagnóstico genético es esencial para un manejo adecuado y la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

2

**Palabras clave:** Hipercolesterolemia familiar homocigótica. Enfermedad arterial coronaria. Técnicas de diagnóstico molecular. Inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa. Informes de casos. Hiperlipidemias.

## I INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) é uma condição genética rara, autossômica dominante, caracterizada por mutações bialélicas que afetam o metabolismo do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), resultando em níveis extremamente elevados de LDL-colesterol desde a infância. Estima-se que sua prevalência varie entre 1:160.000 e 1:300.000 indivíduos, sendo associada a elevado risco de doença cardiovascular aterosclerótica precoce e alta morbimortalidade quando não diagnosticada e tratada oportunamente (Beheshti *et al.*, 2020; Raal *et al.*, 2020).

Clinicamente, a HFHo manifesta-se de forma sistêmica, com destaque para alterações cutâneas, como xantomas tendinosos e tuberosos, frequentemente observados ainda na infância ou adolescência, e para manifestações cardiovasculares graves, incluindo atherosclerose acelerada, doença arterial coronariana multivascular e insuficiência cardíaca (Cuchel *et al.*, 2023; Alnori & Santos, 2022). As manifestações cutâneas, apesar de facilmente identificáveis ao exame físico, ainda são subvalorizadas na prática clínica, o que contribui para atrasos diagnósticos e evolução desfavorável da doença.

Nos últimos anos, avanços no diagnóstico molecular e na estratificação de risco cardiovascular têm permitido maior compreensão da fisiopatologia da HFHo e de sua apresentação multissistêmica. Estudos recentes reforçam que o reconhecimento precoce de sinais cutâneos pode funcionar como marcador clínico de gravidade cardiovascular, auxiliando na identificação de pacientes com risco elevado para eventos isquêmicos maiores (Tromp *et al.*, 2022; Cuchel *et al.*, 2023). Entretanto, relatos de caso continuam sendo relevantes para ilustrar apresentações clínicas complexas e reforçar a integração entre diferentes sistemas orgânicos acometidos por uma mesma doença genética.

Diante desse cenário, a questão de pesquisa que norteia este trabalho é: como as manifestações cutâneas podem refletir a gravidade do acometimento cardiovascular em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica? A justificativa do estudo fundamenta-se na importância de ampliar o reconhecimento clínico da HFHo como uma doença sistêmica, ressaltando a necessidade de abordagem integrada entre dermatologia, cardiologia e genética clínica, especialmente em contextos de diagnóstico tardio.

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de hipercolesterolemia familiar homozigótica, destacando a correlação entre manifestações cutâneas e cardiovasculares, bem como discutir sua relevância clínica no diagnóstico, estratificação de risco e manejo terapêutico

da doença, à luz da literatura científica publicada nos últimos cinco anos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

O estudo da HFHo tem ganhado crescente atenção nas últimas décadas, à medida que novos avanços no diagnóstico molecular e na terapêutica têm melhorado a abordagem dessa condição rara e grave. A HFHo é caracterizada por níveis extremamente elevados de LDL-colesterol desde a infância, resultando em aterosclerose precoce e complicações cardiovasculares graves (Raal *et al.*, 2020). Em sua forma homozigótica, a doença pode levar a eventos isquêmicos agudos, como infarto do miocárdio, ainda em idades jovens, e a um prognóstico de vida reduzido se não tratada adequadamente (Cuchel *et al.*, 2023).

A apresentação clínica da HFHo é multissistêmica, afetando não apenas o sistema cardiovascular, mas também a pele, com a manifestação de xantomas tendinosos e xantomas tuberosos, que podem ser identificados como sinais precoces de alerta (Tromp *et al.*, 2022). Esses achados cutâneos, comumente vistos em torno da infância ou adolescência, servem como marcadores clínicos da gravidade da doença e da carga aterosclerótica associada, reforçando a importância de uma avaliação precoce para o manejo da HFHo (Cuchel *et al.*, 2023).

Estudos recentes sobre a estratificação de risco cardiovascular em pacientes com HFHo têm indicado que, além dos exames laboratoriais e genéticos, o reconhecimento de sinais cutâneos pode ser utilizado como uma ferramenta importante para prever a gravidade clínica e o prognóstico cardiovascular (Suryawanshi & Warbhe, 2023). A abordagem precoce, com intervenção medicamentosa, como estatinas e inibidores de PCSK9, pode ajudar na redução da carga aterosclerótica, diminuindo a incidência de eventos adversos (Beheshti *et al.*, 2020).

Além disso, a assistência multidisciplinar, que envolve cardiologistas, dermatologistas e geneticistas, é essencial para o manejo integral dos pacientes, que enfrentam um risco cardiovascular elevado. Nesse contexto, a avaliação contínua dos fatores de risco e o monitoramento do desenvolvimento de novas terapias, como evinacumab, são elementos-chave para melhorar os desfechos clínicos desses pacientes (Raal *et al.*, 2020).

A HFHo resulta de mutações no gene LDLR, responsável pela codificação do receptor de LDL, levando a níveis extremamente elevados de colesterol LDL no plasma. As mutações podem ser heterozigóticas ou homozigóticas, com as últimas associadas a formas mais graves da doença, caracterizadas pela ausência quase total do receptor e pelo aumento massivo de LDL no sangue. Essa condição, não tratada, acelera o processo de aterosclerose e leva à insuficiência cardíaca precoce, infartos e complicações vasculares (Cuchel *et al.*, 2023).

As manifestações cutâneas são características comuns da HFHo e desempenham um papel crucial no diagnóstico precoce da doença. Xantomas — depósitos de colesterol nos tendões e articulações — frequentemente precedem as complicações cardiovasculares graves e podem ser detectados desde a adolescência, antes que as complicações arteriais se tornem evidentes (Tromp *et al.*, 2022). O reconhecimento desses sinais pode permitir uma intervenção precoce e, assim, melhorar o prognóstico cardiovascular.

O tratamento da HFHo passou a ser mais eficaz com a introdução de novas terapias medicamentosas. Os inibidores de PCSK9, como o evinacumab, mostraram-se promissores no controle dos níveis de LDL em pacientes com HFHo, reduzindo o risco de complicações cardiovasculares. A combinação dessas terapias com estatinas pode melhorar significativamente os desfechos clínicos, prevenindo eventos isquêmicos maiores e prolongando a sobrevida dos pacientes (Raal *et al.*, 2020). Conforme Cuchel *et al.*, (2023), a identificação precoce de xantomas tendinosos pode ser um indicador crucial da gravidade da HFHo, permitindo intervenções terapêuticas mais eficazes.

### 3 MÉTODOS

Trata-se de um relato de caso, de natureza descritiva e observacional, cujo objetivo é descrever e analisar as manifestações cutâneas e cardiovasculares em paciente portador de HFHo, destacando a correlação entre achados dermatológicos e o comprometimento cardiovascular decorrente da mesma base fisiopatológica.

O estudo foi realizado em serviço de saúde de referência para acompanhamento clínico especializado, no qual o paciente encontrava-se em seguimento ambulatorial. A coleta de dados ocorreu de forma retrospectiva e prospectiva, abrangendo informações clínicas, laboratoriais e de exames complementares obtidas ao longo do acompanhamento do paciente no período compreendido entre janeiro e novembro de 2025.

O paciente é portador de hipercolesterolemia familiar homozigótica, com diagnóstico confirmado por critérios clínicos e laboratoriais, associado a história compatível de dislipidemia grave desde a infância. Foram consideradas informações demográficas (idade, sexo), antecedentes pessoais e familiares, evolução clínica e terapêutica instituída ao longo do seguimento.

Os dados foram obtidos por meio de análise de prontuário eletrônico e físico, incluindo: história clínica detalhada; exame físico geral e dermatológico; avaliação cardiovascular; resultados de exames laboratoriais, com ênfase no perfil lipídico; exames de imagem e métodos

complementares, como ecocardiograma, eletrocardiograma e exames vasculares, quando disponíveis e registros de internações hospitalares, quando aplicável, realizadas exclusivamente em hospitais públicos, conforme documentação institucional.

As manifestações cutâneas foram avaliadas com base no exame físico e registros clínicos, considerando a presença, distribuição e características morfológicas de xantomas, xantelasmas ou outras alterações dermatológicas associadas à HFHo. A descrição seguiu critérios clínicos reconhecidos na literatura dermatológica, correlacionando os achados com a gravidade da dislipidemia.

A avaliação cardiovascular incluiu análise de sinais e sintomas clínicos, exames físicos e exames complementares disponíveis, com ênfase na identificação de doença aterosclerótica precoce, comprometimento valvar ou coronariano. Os achados foram interpretados à luz da fisiopatologia da hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Os dados coletados foram analisados de forma descritiva, buscando correlacionar as manifestações cutâneas com os achados cardiovasculares, evidenciando a natureza sistêmica da doença. A interpretação foi fundamentada na literatura científica atual, permitindo discutir o caso à luz de evidências recentes sobre HFHo.

O estudo respeitou os princípios éticos previstos na Declaração de Helsinque e nas normas brasileiras para pesquisa envolvendo seres humanos. O paciente foi devidamente informado sobre os objetivos do estudo e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para uso de informações clínicas e imagens, com garantia de anonimato e confidencialidade dos dados. Informações que pudessem identificar o paciente foram omitidas ou devidamente protegidas.

#### 4 RELATO DE CASO

Paciente CRP, do sexo masculino, 52 anos, trabalhador rural, portador de pré-diabetes, procurou atendimento no serviço de cardiologia do Hospital de Base do Distrito Federal para avaliação de dor retroesternal crônica, progressiva há três anos, desencadeada a por esforços moderados e aliviada com o repouso — quadro compatível com angina estável. Negava tabagismo e história familiar conhecida de dislipidemia.

Ao exame físico, observavam-se xantomas tendinosos em joelhos, cotovelos e quirodáctilos, inicialmente atribuídos a hiperuricemias. Paciente refere que lesões iniciaram desde adolescência. Em uso prévio de rosuvastatina 40 mg/dia, apresentava LDL-c de 355 mg/dL em exames laboratoriais.

Paciente foi submetido a exames cardíacos, no qual o Eletrocardiograma evidenciou ritmo sinusal com zona elétrica inativa em parede inferior e alteração de repolarização ventricular lateral. A angiotomografia coronariana revelou escore de cálcio de 1304 e múltiplas estenoses coronarianas. Realizou a cineangiocoronariografia evidenciando doença arterial coronariana (DAC) multivasculares graves, com lesões críticas em tronco da coronária esquerda (20%), descendente anterior (90% proximal e 100% médio), circunflexa (80% e 100%) e ramos associados.

O ecocardiograma transtorácico demonstrou fração de ejeção de 28%, disfunção sistólica acentuada, dilatação ventricular esquerda, múltiplas áreas de acinesia e hipocinesia em paredes inferior e lateral, insuficiência mitral moderada, disfunção diastólica grau III, hipertensão pulmonar (PSAP: 41 mmHg) e comunicação interatrial tipo *ostium secundum* com fluxo esquerda-direita (CIA).

A pontuação de 26 na *Dutch Lipid Clinic Network* foi compatível com diagnóstico de hipercolesterolemia familiar definida. O teste genético confirmou a presença de variantes patogênicas em homozigose no gene *LDLR*, estabelecendo o diagnóstico de HFHo. O paciente foi encaminhado à cirurgia de revascularização do miocárdio e fechamento de comunicação interatrial.

O paciente foi encaminhado à cirurgia de revascularização do miocárdio e fechamento de CIA. Evoluiu no pós-operatório imediato com choque cardiogênico, revertido com suporte intensivo. Recebeu alta hospitalar em uso de rosuvastatina 40 mg/dia e ezetimiba 10 mg/dia para o tratamento de HFHo. No seguimento ambulatorial, observou-se melhora expressiva dos parâmetros lipídicos: colesterol total 145 mg/dL, LDL-c 86 mg/dL, HDL-c 34 mg/dL, triglicerídeos 83 mg/dL e colesterol não-HDL 111 mg/dL, Lipoproteína (a) 46.

Apesar da resposta inicial, o paciente manteve LDL-c persistentemente acima da meta recomendada para risco cardiovascular muito alto, motivo pelo qual foi introduzida inclisirana, um agente de RNA interferente que inibe a síntese hepática de PCSK9, promovendo redução adicional do LDL-c.

Atualmente, o paciente encontra-se em acompanhamento regular no ambulatório de Dislipidemia, com boa tolerância à terapia, sem novos eventos cardiovasculares, aguardando novos exames para controle de LDL. Apresenta ainda as lesões (xantomas tendinosos) porém apresentou redução significativa do tamanho após o início dos medicamentos. Foi realizado rastreamento genético familiar, no qual sua filha e irmã apresentaram teste

genético positivo para HFHo heterozigótica. Elas também seguem em acompanhamento para prevenção de complicações cardiovasculares.

As imagens abaixo ilustram manifestações cutâneas típicas da hipercolesterolemia familiar homozigótica, caracterizadas por xantomas tendinosos extensos e de longa evolução. Observam-se lesões nodulares firmes, de coloração amarelada a eritematosa, localizadas predominantemente em regiões de maior tensão mecânica, como joelhos, cotovelos e articulações das mãos. Essas formações resultam do acúmulo crônico de lipoproteínas ricas em colesterol nos tecidos conjuntivos, refletindo níveis persistentemente elevados de LDL-colesterol desde a infância.

**Figura 1.** Xantomas tendinosos volumosos e extensos, acometendo joelhos, cotovelos, membros superiores e articulações metacarpofalângicas e interfalângicas das mãos, com lesões nodulares subcutâneas firmes, de aspecto infiltrativo e aderidas a planos profundos, compatíveis com hipercolesterolemia familiar homozigótica



**Fonte:** autoria própria (2025).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O caso apresentado ilustra uma forma particularmente grave da HFHo, na qual manifestações cutâneas extensas coexistem com aterosclerose coronariana difusa e de início precoce. Estudos clínicos recentes demonstram que pacientes com HFHo frequentemente exibem xantomas tendinosos e tuberosos desde fases precoces da vida, refletindo exposição prolongada a níveis extremamente elevados de LDL-colesterol e contribuindo para o desenvolvimento acelerado de aterosclerose sistêmica (Kayikcioglu & Tokgozoglu, 2022; D'Erasco *et al.*, 2022).

Estudos de coorte e séries multicêntricas confirmam que a presença de xantomas volumosos e precoces é um marcador de fenótipo grave e correlaciona-se com níveis muito elevados de LDL-C e com maior probabilidade de DAC multivascular, como observado no paciente apresentado. Dados do registro HICC e séries nacionais mostram que pacientes com HFHo insucesso no controle lipídico têm maior necessidade de terapias invasivas e eventos cardiovasculares precoces (Takeji *et al.*, 2023; Reijman *et al.*, 2024).

A literatura recente reforça que HFHo é clinicamente heterogênea — alguns genótipos LDLR bialélicos têm fenótipo extremamente severo, enquanto outros pacientes, mesmo com variantes bialélicas, podem ter apresentação mais branda. Estudos de séries de casos e análises genotípicas ilustram essa variabilidade e a necessidade do teste genético para confirmação e estratificação prognóstica (variante-específica). O diagnóstico genético do paciente (variantes patogênicas em homozigose) confirma o alto risco observado clinicamente e respalda decisões terapêuticas agressivas (Jotch & Kindy, 2024; Zlatohlávek *et al.*, 2025).

9

Coortes populacionais e registros de HFHo documentam alta prevalência de DAC multivascular, necessidade de revascularização precoce e disfunção ventricular nos casos não controlados, compatível com o quadro do paciente (EF 28%, múltiplas áreas de acinesia). A experiência canadense e dados de registros internacionais apontam que, apesar de terapias disponíveis, muitos pacientes permanecem com carga aterosclerótica elevada e apresentam eventos isquêmicos precoces quando o LDL-C histórico é muito alto (Brown *et al.*, 2023; Reijman *et al.*, 2024).

Estudos de casos e séries clínicas recentes enfatizam que xantomas tendinosos extensos são, na prática clínica, um sinal externo fácil de reconhecer que deve gerar investigação laboratorial e encaminhamento para dermatologia/cardiologia — isto é

particularmente relevante em regiões com acesso limitado a exames moleculares. O achado de xantomas desde a adolescência, associado a LDL-C extremamente elevado, deve acelerar a busca por terapias avançadas e estratégias de prevenção secundária (Kamal *et al.*, 2023; Noor *et al.*, 2025).

Estudos de série e experiências com terapias específicas (lomitapide, apheresis, inibidores de PCSK9, e novos agentes) mostram eficácia variável em reduzir LDL-C e em alterar a história natural da doença; no entanto, grande parte das séries indicam subtratamento *real-world* e necessidade de combinação terapêutica e, por vezes, terapias invasivas (revascularização, cirurgia vascular, transplante hepático em casos selecionados). Relatos de uso de lomitapide e de terapias emergentes registram benefício, mas acesso, tolerabilidade e custo limitam a universalização. No caso apresentado, a indicação de revascularização cirúrgica reflete a gravidade coronariana sintomática e a necessidade de intervenção mecânica imediata, além do manejo lipídico contínuo (Suppressa *et al.*, 2025; Gu *et al.*, 2025).

A literatura sobre HFHo enfatiza que o diagnóstico do caso índice exige rastreamento familiar em cascata, uma vez que estratégias precoces em familiares afetados (início de terapias, monitoramento) podem modificar prognóstico. Registros internacionais recomendam programas estruturados de triagem e intervenção precoce, prática que deveria ser adotada rotineiramente. No presente relato, a confirmação genética do paciente torna imprescindível a investigação de parentes em risco, como foi realizado. (Tromp *et al.*, 2022; Harada-Shiba *et al.*, 2023).

10

O relato de caso tem limitação inerente quanto à generalização. Apesar disso, a correlação entre xantomas volumosos e doença coronariana grave no paciente encontra sustentação em coortes e registros recentes que documentam esse fenótipo de alto risco. Além disso, a heterogeneidade fenotípica observada na literatura (casos com expressão clínica mais branda apesar de variantes) alerta para necessidade de interpretação clínica integrada com genética (Zlatohlávek *et al.*, 2025; Jotch & Kindy, 2024).

As manifestações cutâneas volumosas (xantomas tendinosos) observadas no paciente são compatíveis com um fenótipo severo de HFHo e estão associadas a elevada carga aterosclerótica e doença coronariana multivascular (Tromp *et al.*, 2022; Kamal *et al.*, 2023). O diagnóstico genético em homozigose para variantes no gene LDLR confirma a necessidade de abordagem terapêutica agressiva e de rastreamento familiar (Jotch & Kindy, 2024; Tada *et al.*, 2024). A literatura recente corrobora a importância do reconhecimento clínico precoce

(incluindo sinais cutâneos) e da combinação de terapias farmacológicas e intervenções invasivas quando indicadas (Suppressa *et al.*, 2025; Gu *et al.*, 2025).

## 6 CONCLUSÃO

O presente relato de caso evidencia de forma clara e integrada a natureza multissistêmica da hipercolesterolemia familiar homozigótica, demonstrando como manifestações cutâneas exuberantes e de início precoce podem refletir a gravidade do comprometimento cardiovascular subjacente. A identificação de xantomas tendinosos desde a adolescência, associada a níveis extremamente elevados de LDL-colesterol, precedeu o desenvolvimento de doença arterial coronariana extensa, disfunção ventricular grave e necessidade de intervenção cirúrgica precoce, reforçando o caráter agressivo da doença quando não diagnosticada e tratada oportunamente.

A correlação entre achados dermatológicos e cardiovasculares observada neste caso corrobora evidências recentes de que os sinais cutâneos constituem marcadores clínicos relevantes de risco aterosclerótico em pacientes com HFHo. Dessa forma, o reconhecimento precoce desses achados, especialmente em contextos de atenção primária e especializada, pode contribuir decisivamente para a estratificação de risco, o encaminhamento adequado e a instituição de terapias hipolipemiantes intensivas e precoces. Conclui-se que a abordagem integrada, multidisciplinar e baseada em critérios clínicos, laboratoriais e genéticos é fundamental para reduzir a morbimortalidade cardiovascular associada à HFHo, além de reforçar a importância do rastreamento familiar e do acompanhamento longitudinal desses pacientes.

11

## REFERÊNCIAS

- ALNOURI, F.; SANTOS, R. D. New Trends and Therapies for Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Medicine, Arábia Saudita*, v. 11, n. 22, p. 6638, 9 nov. 2022. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11226638> Acesso em: 16 dez. 2025.
- BEHESHTI, S. O. et al. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 million Subjects. *Journal of the American College of Cardiology, Dinamarca*, v. 75, n. 20, p. 2553–2566, 26 maio 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057> Acesso em: 16 dez. 2025.
- BROWN, L. et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Canada. *JACC: Advances, Canada*, v. 2, n. 3, p. 100309, abr. 2023. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100309> Acesso em: 16 dez. 2025.

CUCHEL, M. et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *European Heart Journal*, Estados Unidos, v. 44, n. 25, p. 2277-2291, 2 maio 2023. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197> Acesso em: 16 dez. 2025.

D'ERASMO, L. et al. Efficacy of Long-Term Treatment of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia with Lomitapide: A Subanalysis of the Pan-European Lomitapide Study. *Frontiers in Genetics*, Itália, v. 13, n. 25, p. 937750-937750, 22 ago. 2022. Doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.937750> Acesso em: 17 dez. 2025.

GU, J. et al. High burden of disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia despite recent advances in therapies and updated guidelines: A real-world study. *Journal of clinical lipidology*, Estados Unidos, v. 19, n. 2, p. 303-309, 1 fev. 2025. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.11.004> Acesso em: 17 dez. 2025.

HARADA-SHIBA, M. et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adult Familial Hypercholesterolemia 2022. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, Japão, v. 30, n. 5, p. 558-586, 1 maio 2023. Doi: <https://doi.org/10.5551/jat.CRo05> Acesso em: 17 dez. 2025.

JOTCH, E. F.; KINDY, M. S. Review of p. (Val429Met), a Variant of LDLR That Is Associated with Familial Hypercholesterolemia. *Cardiogenetics*, Estados Unidos, v. 14, n. 4, p. 170-182, 29 set. 2024. Doi: <https://doi.org/10.3390/cardiogenetics14040013> Acesso em: 17 dez. 2025.

KAYIKCIOGLU, M.; TOKGOZOGLU, L. Current Treatment Options in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Pharmaceuticals*, Turquia, v. 16, n. 1, p. 64, 31 dez. 2022. Doi: <https://doi.org/10.3390/ph16010064> Acesso em: 17 dez. 2025.

12

KAMAL, A. et al. Case Series of Genetically Confirmed Index Cases of Familial Hypercholesterolemia in Primary Care. *American Journal of Case Reports*, Malásia, v. 24, n. 1, p. 1-12, 15 mar. 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10152508/pdf/amjcaserep-24-e939489.pdf> Acesso em: 17 dez. 2025.

NOOR, N et al. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: A Case Series of LDLR Gene Mutations. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, Paquistão, v. 35, n. 01, p. 104-106, 1 jan. 2025. Doi: <https://doi.org/10.29271/jcpspcr.2025.104> Acesso em: 18 dez. 2025.

RAAL, F. J. et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*, Canadá, v. 383, n. 8, p. 711-720, 20 ago. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2004215> Acesso em: 16 dez. 2025.

REIJMAN, M. D. et al. Cardiovascular outcomes in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia on lipoprotein apheresis initiated during childhood: long-term follow-up of an international cohort from two registries. *The Lancet Child & Adolescent Health*, Holanda, v. 8, n. 7, p. 491-499, 14 maio 2024. Doi: [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(24\)00073-7](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(24)00073-7) Acesso em: 17 dez. 2025.

SURYAWANSHI, Y. N. et al. Familial Hypercholesterolemia: A Literature Review of the Pathophysiology and Current and Novel Treatments. *Cureus*, Índia, v. 15, n. 11, p. 1-9, 20 nov.

2023. Disponível em: [https://assets.cureus.com/uploads/review\\_article/pdf/185978/20240724-319105-t2jce5.pdf](https://assets.cureus.com/uploads/review_article/pdf/185978/20240724-319105-t2jce5.pdf) Acesso em: 16 dez. 2025.

SUPPRESSA, P et al. Long-term effectiveness and safety of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an observational case series. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Itália, v. 19, n. 1, p. 370–370, 8 out. 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-024-03374-9> Acesso em: 17 dez. 2025.

TROMP, T. R. et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *The Lancet*, Holanda, v. 399, n. 10326, p. 719–728, fev. 2022. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02001-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02001-8) Acesso em: 16 dez. 2025.

TAKEJI, Y. et al. Clinical Characteristics of Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Japan. *JACC: Asia*, Japão, v. 3, n. 6, p. 881–891, dez. 2023. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2023.07.011> Acesso em: 17 dez. 2025.

TADA, H. et al. Genetic Counseling and Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. *Genes*, Japão, v. 15, n. 3, p. 297, 1 mar. 2024. Doi: <https://doi.org/10.3390/genes15030297> Acesso em: 17 dez. 2025.

ZLATOHLÁVEK, L. et al. Case Report: Beating the assumed prognosis: homozygous familial hypercholesterolemia with unexpected long survival. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, República Tcheca, v. 12, p. 1643771–1643771, 20 out. 2025. Doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1643771> Acesso em: 17 dez. 2025.