

GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



DOCUMENTO DI CONSENSO DELLA EAS

**IPERCOLESTEROLEMIA
FAMILIARE OMOZIGOTE:
NUOVE EVIDENZE
E RACCOMANDAZIONI
AI MEDICI PER
MIGLIORARE
LA DIAGNOSI E LA
GESTIONE CLINICA**

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana
per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA)

Direttori emeriti

A. Ventura
G.F. Salvoli
G. Crepaldi
E. Mannarino
R. Fellin
A. Mezzetti

Direttore responsabile

M. Averna (Palermo)

Redattori capo

S. Calandra (Modena)
R. Fellin (Ferrara)

Comitato di Redazione

P. Abete (Napoli)
M. Averna (Palermo)
F. Bernini (Parma)
L. Cattin (Trieste)
C. Cortese (Roma)
M. Di Bari (Firenze)
S. Panico (Napoli)
A. Poli (Milano)
G. Schillaci (Perugia)
F. Sofi (Firenze)
G. Zuliani (Ferrara)

Segreteria editoriale

Roberto Zecca
Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

*In copertina: De Humani Corporis Fabrica
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)*

Suppl. 1 • 2016

SOMMARIO

Documento di Consenso della EAS

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE: NUOVE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI AI MEDICI PER MIGLIORARE LA DIAGNOSI E LA GESTIONE CLINICA

**EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY
CONSENSUS PANEL ON FAMILIAL
HYPERCHOLESTEROLAEMIA**

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - PAVIA

Via Riviera, 39 • 27100 Pavia
Tel. 0382 526253 r.a. • Fax 0382 423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

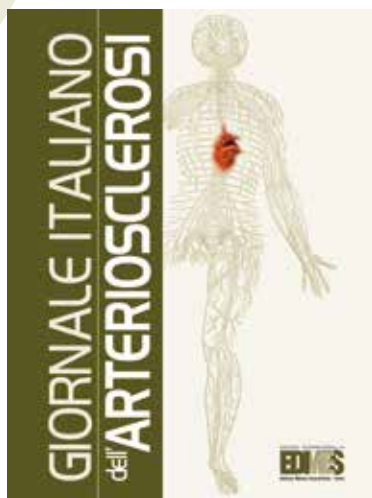
Consiglio Direttivo SISA

M. Averna - *Presidente*
E. Arosio
F. Bernini
F. Cipollone
A. Corsini
G. Marotta
S. Muntoni
A. Solini
G. Vaudo
R. Fellin - *Past President*
M. Arca - *Segretario*

Presidenti Sezioni Regionali SISA

Marco Bucci (Abruzzo)
Raffaele Amoroso (Calabria)
Gennaro Marotta (Campania)
Patrizia Tarugi (Emilia Romagna)
Roberto Volpe (Lazio)
Livia Pisciotta (Liguria)
Alberico L. Catapano (Lombardia)
Luigi Gentile (Piemonte)
Antonio Manca (Sardegna)
Francesco Purrello (Sicilia)
Maria Boddi (Toscana)
Enrico Arosio (Triveneto)
Leonella Pasqualini (Umbria)

Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi • Via Lima 31 - 00198 Roma



Norme editoriali

Publicità/Abbonamenti

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382 526253 r.a. - Fax 0382 423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 45,00, per l'estero € 55,00.
I versamenti possono essere eseguiti con assegno bancario o vaglia postale presso la Divisione Periodici dell'Editore.

Periodicità

Trimestrale

Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (GIA), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

TIPOLOGIE DI ARTICOLI

a) Rassegne

Si tratta di articoli sollecitati ad esperti invitati

dal Comitato di redazione. La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50.

Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

b) Opinioni di esperti

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, e riguardanti commenti ed opinioni su temi di particolare attualità.

c) Lavori originali

La rivista è disposta ad accogliere un numero limitato di lavori originali, particolarmente nell'ambito della ricerca sanitaria, che saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia) ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle.

d) Casi Clinici

Si tratta della presentazione di un caso clinico emblematico, preparato su richiesta da esperti, che ha lo scopo di rafforzare gli standard di comportamento clinico (diagnostici e terapeutici) basati sulle evidenze.

e) Il Forum dei Lettori

In questo spazio verranno discussi quesiti clinici e casi reali selezionati tra quelli proposti dai lettori e raccolti con modalità varie (sito web della SISA, e-mail del Giornale, ecc.).

STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

a) Rassegna

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome ed affiliazione dell'autore corrispondente

Il Sommario non dovrà superare le 250 parole. Parole chiave. Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

Testo: L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli. Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

Glossario: È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato. Esso dovrebbe contenere una concisa ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

Elenco degli argomenti trattati: A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

Bibliografia: Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di compar-

sa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino ad un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al. (vedasi esempio a seguire).

Questionario di auto-apprendimento: Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

b) Opinioni di esperti

Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10, e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

c) Lavori originali

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome ed affiliazione dell'autore corrispondente

Sommario: dovrà essere strutturato (premessa, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.

Parole chiave: Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

Testo: Il corpo del testo dovrà comprendere:

- a) Introduzione
- b) Materiali e metodi
- c) Risultati
- d) Discussione
- e) Tavole
- f) Figure
- g) Bibliografia.

Bibliografia: Citazione di articoli su riviste:

Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 160: 421-429, 2004.

Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbert CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 43: 943-949, 2006

Citazioni di capitoli di libri

Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE: NUOVE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI AI MEDICI PER MIGLIORARE LA DIAGNOSI E LA GESTIONE CLINICA

Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management

European Atherosclerosis Society
Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia

SUMMARY

Aims. Homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) is a rare life-threatening condition characterized by markedly elevated circulating levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and accelerated, premature atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD). Given recent insights into the heterogeneity of genetic defects and clinical phenotype of HoFH, and the availability of new therapeutic options, this Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society (EAS) critically reviewed available data with the aim of providing clinical guidance for the recognition and management of HoFH.

Methods and results. Early diagnosis of HoFH and prompt initiation of diet and lipid-lowering therapy are critical. Genetic testing may provide a definitive diagnosis, but if unavailable, markedly elevated LDL-C levels together with cutaneous or tendon xanthomas before 10 years, or untreated elevated LDL-C levels consistent with heterozygous FH in both parents, are suggestive of HoFH. We recommend that patients with suspected HoFH are promptly referred to specialist centres for a comprehensive ACVD evaluation and clinical management. Lifestyle intervention and maximal statin therapy are the mainstays of treatment, ideally started in the first year of life or at an initial diagnosis, often with ezetimibe and other lipid-modifying therapy. As patients rarely achieve LDL-C targets, adjunctive lipoprotein apheresis is recommended where available, preferably started by age 5 and no later than 8 years. The number of therapeutic approaches has increased following approval of lomitapide and mipomersen for HoFH. Given the severity of ACVD, we recommend regular follow-up, including Doppler echocardiographic evaluation of the heart and aorta annually, stress testing and, if available, computed tomography coronary angiography every 5 years, or less if deemed necessary.

Conclusion. This EAS Consensus Panel highlights the need for early identification of HoFH patients, prompt referral to specialized centres, and early initiation of appropriate treatment. These recommendations offer guidance for a wide spectrum of clinicians who are often the first to identify patients with suspected HoFH.

Keywords: *Homozygous familial hypercholesterolaemia, Diagnosis, Genetics, Phenotypic heterogeneity, Statins, Ezetimibe, Lipoprotein apheresis, Lomitapide, Mipomersen.*

Introduzione

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia rara e pericolosa per la vita, caratterizzata clinicamente da livelli di colesterolo plasmatico >13 mmol/L (>500 mg/dL), estesi xantomi e malattia cardiovascolare aterosclerotica (ACVD) marcata, precoce e progressiva. Gli studi su colture di fibroblasti da questa tipologia di pazienti hanno mostrato un grave difetto nella capacità di legare e interiorizzare le particelle LDL; è stato successivamente dimostrato che questo è causato da mutazioni in entrambi gli alleli del gene che codifica per il recettore LDL (LDLR) (1). Recenti evidenze genetiche, tuttavia, suggeriscono che in alcuni individui con HoFH possano essere presenti mutazioni in alleli di altri geni, tra cui *APOB*, *PCSK9* e *LDLRAP1*.

Se non trattata, la maggior parte dei pazienti con livelli di colesterolo LDL (c-LDL) marcatamente elevati sviluppa aterosclerosi clinicamente evidente prima dei 20 anni di età, e in genere non sopravvive oltre i 30 anni (1). Pertanto, gli obiettivi primari della gestione della patologia sono la prevenzione della ACVD, attraverso un immediato e completo controllo della ipercolesterolemia, e la diagnosi precoce delle complicanze, con particolare attenzione all'occlusione ostiale e alla stenosi aortica (2). Purtroppo, la HoFH è di solito diagnosticata quando si è già sviluppata una considerevole aterosclerosi coronarica, sottolineando la necessità di ottimizzazione del trattamento già durante l'infanzia.

I recenti progressi hanno evidenziato che prevalenza ed eterogeneità dei difetti

genetici alla base della HoFH e del suo fenotipo clinico sono entrambe più elevate di quanto originariamente creduto. Pertanto, questo Consensus Panel sulla Ipercolesterolemia Familiare della European Atherosclerosis Society (EAS) ha criticamente valutato i dati attuali ed emergenti, con l'obiettivo di fornire indicazioni cliniche per il riconoscimento e la gestione dei pazienti con HoFH.

Queste raccomandazioni sono rivolte non solo a cardiologi e lipidologi, ma anche ad un ampio spettro di medici, compresi i medici di medicina generale, i pediatri, i dermatologi e gli endocrinologi, che sono spesso i primi a vedere questi pazienti e, auspicabilmente, ad indirizzarli dallo specialista.

Queste raccomandazioni saranno anche un punto di riferimento utile per i processi decisionali relativi all'erogazione dell'assistenza sanitaria per i soggetti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Prevalenza dell'ipercolesterolemia familiare omozigote clinicamente e geneticamente confermata

Storicamente, la frequenza di HoFH identificata clinicamente è stata stimata in 1 su 1.000.000, e per la ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) in 1 su 500 (1), sebbene siano state riscontrate frequenze più alte in popolazioni specifiche, come i francesi, i canadesi afrikaner in Sudafrica o i libanesi cristiani, a causa dell'effetto fondatore (3). Tuttavia, recenti studi in popolazioni non selezionate indicano che la prevalenza di HeFH in base ai criteri del Dutch Lipid Clinic Network può essere fino a 1 su circa 200 (4) o, per la HeFH con diagnosi molecolare, di 1 su 244 (5). Di conseguenza, la HoFH potrebbe interessare 1 soggetto ogni 160.000-300.000 persone (Figura 1).

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Farmacologie ed Epidemiologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
E-mail: manuela83casula@gmail.com

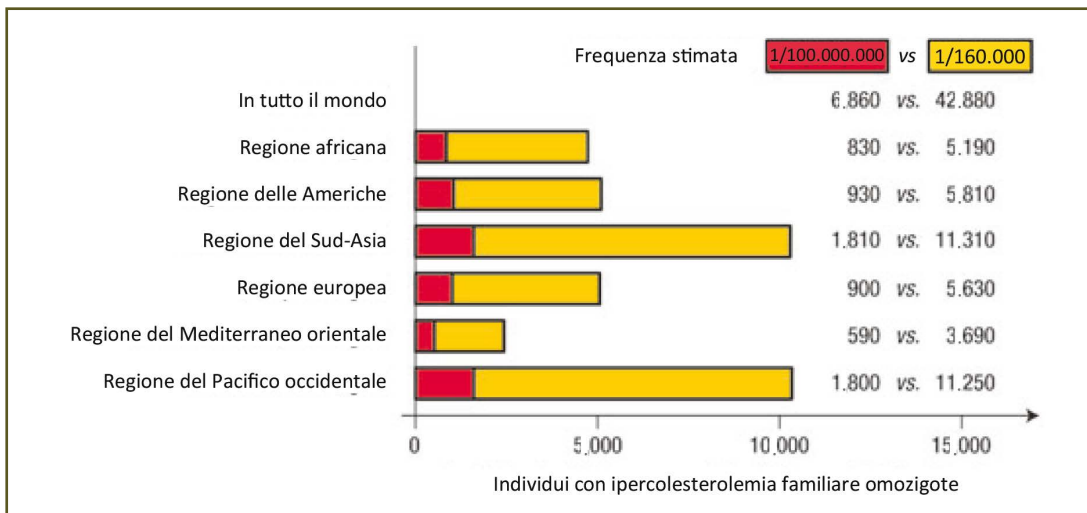


Figura 1 - Stima globale del numero di individui con ipercolesterolemia familiare omozigote nelle regioni definite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Le stime si basano su dati di prevalenza storici (1 soggetto su un milione con ipercolesterolemia familiare omozigote), così come su stime rilevate direttamente nella popolazione generale danese (~1/160.000). I dati provengono da Nordestgaard et al. (4).

Genetica della ipercolesterolemia familiare omozigote

Le proteine note per influenzare la funzione del recettore LDL e il loro ruolo sono riassunte nella *Figura 2*. La maggior parte dei pazienti con HoFH geneticamente confermata ha due alleli mutati del gene *LDLR* (MIM 606945) ed entrambi i genitori hanno FH in eterozigosi. Recentemente, mutazioni in alleli di altri tre geni sono stati identificati come causali, in alcuni casi determinanti un fenotipo grave simile a quello della HoFH.

Questi geni secondari sono *APOB* (MIM 107730), che codifica per l'apolipoproteina (apo) B, *PCSK9* (MIM 607786), che codifica per la proteina pro-convertisi subtilisina/Kexin tipo 9 (*PCSK9*), e *LDLRAP1* (MIM 695747), che codifica per la proteina adattatrice 1 del recettore LDL, l'unico gene a determinare un fenotipo recessivo, in quanto i genitori portatori hanno profili lipidici normali (6). I pazienti sono omozi-

goti, con la stessa mutazione in entrambi gli alleli dello stesso gene, o più comunemente eterozigoti composti, con diverse mutazioni in ogni allele dello stesso gene, o doppi eterozigoti, con mutazioni in due geni diversi che influenzano la funzione del recettore LDL (*Figura 3*).

Eterogeneità genetica e variabilità fenotipica

Indipendentemente dal difetto genetico, la gravità del fenotipo omozigote dipende dall'attività residua del recettore LDL. Sulla base di prove *in vitro* nelle colture di fibroblasti, i pazienti con HoFH clinicamente definita sono convenzionalmente classificati come *receptor-negative* (attività residua <2%) o *receptor-defective* (attività residua 2-25%) (1). I pazienti con HoFH che sono *receptor-negative* hanno livelli di c-LDL più elevati e peggiore prognosi clinica rispetto ai pazienti *receptor-defective* (2, 7, 8).

L'attività residua del recettore LDL non è stata valutata in maniera sistematica nei

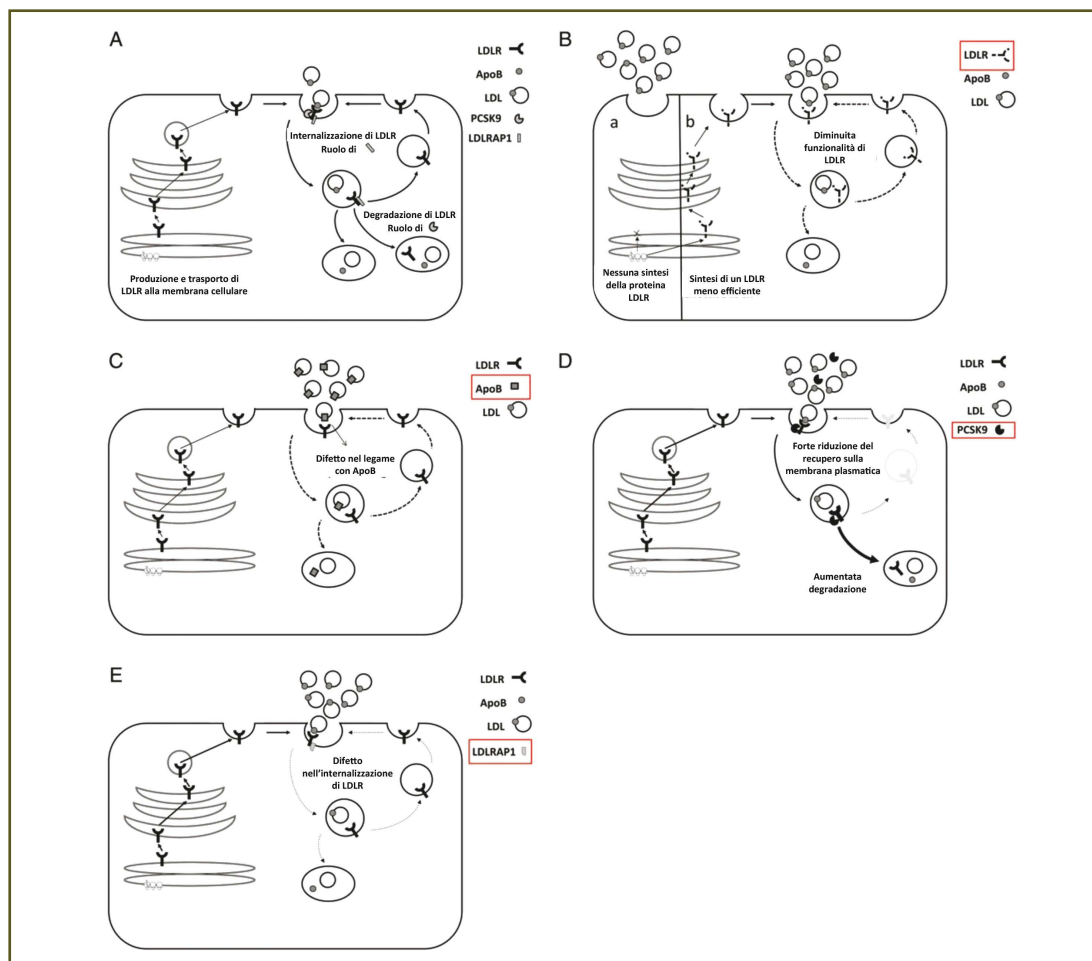


Figura 2 - Proteine che influenzano la funzione del recettore delle LDL.

A) (1) Il recettore LDL di nuova sintesi (LDLR) viene trasportato alla membrana cellulare. Raggiunta la superficie cellulare, il recettore si lega alla apolipoproteina B-100 (apoB-100), la proteina principale delle LDL, formando un complesso. (2) Il complesso LDL-LDLR, che si trova in una fossa rivestita da clatrina, è endocitato tramite interazioni che coinvolgono la proteina adattatrice 1 del recettore LDL (LDLRAP1). (3) All'interno dell'endosoma, i complessi si dissociano: apoB-100 e lipidi sono destinati alla degradazione tramite lisosoma, il recettore delle LDL ricicla alla membrana cellulare. (4) La pro-proteina convertasi subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9) agisce come un inibitore post-trascrizionale del LDLR e, attraverso un'interazione con esso, porta il recettore a degradazione, anziché riciclo.

B) In presenza di mutazioni con perdita di funzione nel gene codificante per il LDLR, il recettore può non essere sintetizzato, non essere trasportato alla superficie, oppure essere presente sulla superficie ma con funzionalità alterata.

C) In presenza di mutazioni nella regione di apoB che lega il recettore, la sua capacità di legarsi al LDLR si riduce, con conseguente riduzione dell'uptake di LDL.

D) In presenza di mutazioni con guadagno di funzione nel gene codificante PCSK9, più recettori delle LDL sono destinati a degradazione, con conseguente riduzione del numero dei LDLR che riciclano alla superficie cellulare.

E) In presenza di mutazioni con perdita di funzione nel gene codificante per LDLRAP1, che facilita l'interazione tra il LDLR e i meccanismi cellulari, regolando il processo endocitico, l'internalizzazione del complesso LDL-recettore risulta compromessa.

pazienti portatori di mutazioni nei geni *APOB* e *PCSK9*. In pazienti portatori di mutazioni *LDLRAP1*, l'attività del recettore LDL in coltura di fibroblasti è normale, sebbene il meccanismo non sia ancora chiaro. Tuttavia, dati recenti suggeriscono che i portatori di mutazioni in questi geni possono presentare un fenotipo più lieve rispetto a quello dei soggetti *receptor-negative* (6). Complessivamente, i livelli medi di c-LDL per genotipo generalmente aumentano in questo modo: HeFH < doppio eterozigote (per esempio mutazione LDLR + mutazione *PCSK9* con guadagno di funzione o mutazione *APOB*) < mutazione omozigote *APOB* o mutazione *PCSK9* con guadagno di funzione < mutazioni omozigoti *LDLRAP1* o LDLR-defective < mutazioni eterozigoti composte LDLR-defective + mutazione LDLR-negative < mutazioni omozigoti LDLR-negative (Figura 4).

Altre fonti di variabilità nel fenotipo della HoFH possono derivare da varianti genetiche con piccolo effetto (polimorfismi a singolo nucleotide comuni), interazioni gene-gene e gene-ambiente e influenze non mendeliane ed epigenetiche (6, 9, 10). Un accesso maggiore e una più ampia applicazione clinica delle tecniche di sequenziamento di nuova generazione sono fondamentali per definire tale variabilità, nonché individuare geni causativi supplementari, con importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche.

Caratteristiche metaboliche dell'ipercolesterolemia familiare omozigote

La funzionalità alterata del recettore LDL è alla base degli elevati livelli lipidici nella HoFH. Sebbene una difettosa captazione epatica delle LDL sia la conseguenza principale e più diretta, altre modifiche metaboliche possono contribuire alle ca-

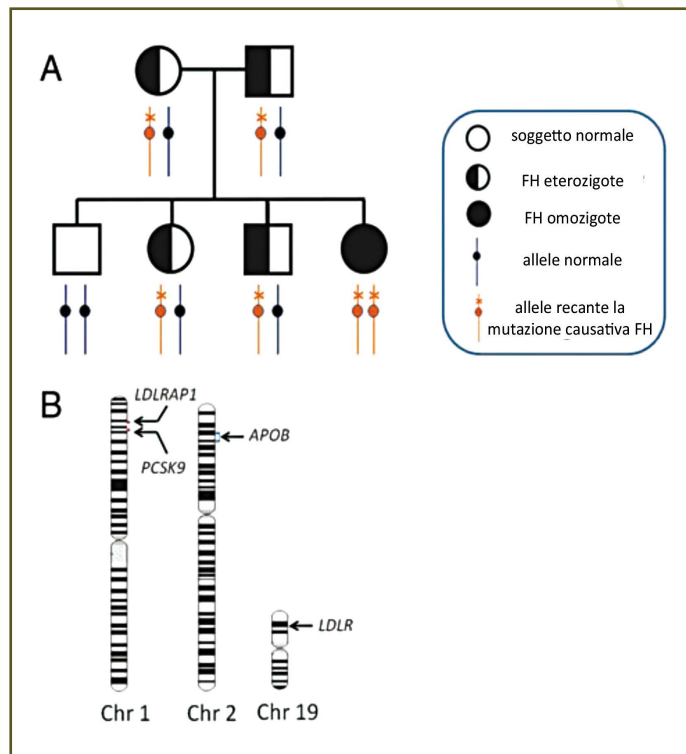


Figura 3 - Ereditarietà ed eterogeneità genetica dell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

A) Ereditarietà della ipercolesterolemia familiare omozigote in un albero familiare. Da genitori eterozigoti che portano ciascuno una copia di alleli mutati determinanti ipercolesterolemia familiare, il 25% dei figli porterà due copie di alleli *wild-type* (omozigote normale), il 50% sarà eterozigote e il 25% porterà due copie di alleli mutati determinanti ipercolesterolemia familiare (ipercolesterolemia familiare omozigote). I geni e il tipo di mutazioni ereditate determinano se l'individuo interessato è un semplice omozigote o un eterozigote composto o doppio.

B) Eterogeneità genetica dell'ipercolesterolemia familiare. Gli ideogrammi per i cromosomi 1, 2 e 19 indicano le posizioni dei quattro principali geni causanti ipercolesterolemia familiare; in ordine decrescente di frequenza sono *LDLR* (>95%), *APOB* (2-5%), *PCSK9* (<1%) e *LDLRAP1* (<1%). Per la stragrande maggioranza dei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote rappresentati in (A), le mutazioni sono all'interno dello stesso gene (solitamente *LDLR*) e i pazienti sono indicati come "veri omozigoti". I pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote che presentano la stessa mutazione su ogni allele sono chiamati omozigoti "semplici", mentre coloro che ereditano mutazioni differenti all'interno dello stesso gene sono chiamati "eterozigoti composti". Infine, in casi molto rari pazienti con HoFH hanno mutazioni in due diversi loci determinanti ipercolesterolemia familiare: la prima è quasi sempre all'interno del *LDLR*, mentre la seconda è in uno degli altri tre loci. Tali pazienti sono chiamati "doppi eterozigoti".

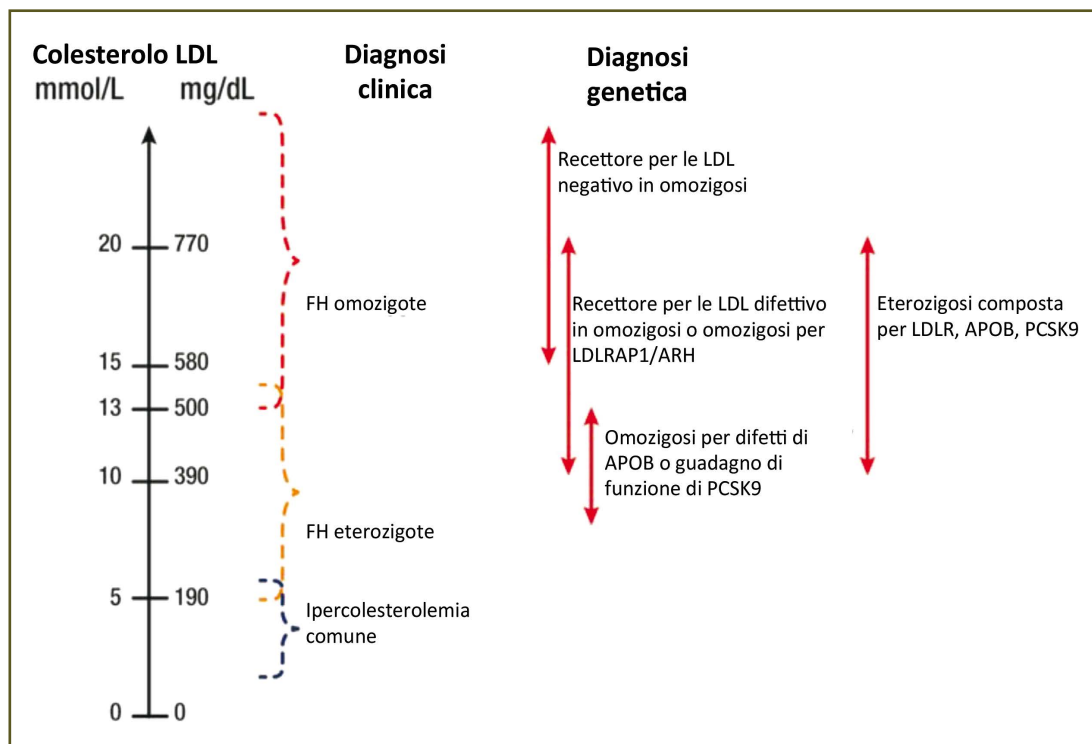


Figura 4 - Variabilità fenotipica nell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

LDL, lipoproteine a bassa densità; APOB, apolipoproteina B; PCSK9, pro-proteina convertasi subtilisina/Kexin tipo 9; LDLRAP1, proteina adattatrice 1 del recettore LDL; ARH, ipercolesterolemia autosomica recessiva.

ratteristiche della patologia e all'accelerato processo di aterosclerosi. Il metabolismo dell'apoB nella HoFH rimane da chiarire, anche se dati *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che le mutazioni *LDLR-negative* siano associate a ipersecrezione epatica di apoB.

Inoltre, anche se i livelli di trigliceridi sono spesso all'interno della normalità, è stata talvolta osservata ipertrigliceridemia, più comune data la crescente prevalenza di sindrome metabolica. La diminuzione del catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi può derivare da carente funzionalità del recettore LDL e spiegare la dislipidemia postprandiale. L'ipercolesterolemia familiare è anche associata a un aumento dei livelli plasmatici di lipoproteina (a) tramite un meccanismo non definito che potrebbe non coinvolgere direttamente il

recettore LDL. I livelli di Lp(a) tendono ad essere più elevati nella HoFH che nella eterozigote, e sono indipendenti da variazioni genetiche della apolipoproteina (a) (4). Infine, i pazienti HF omozigoti hanno spesso bassi livelli di colesterolo HDL, probabilmente a causa di accelerato turnover dell'apoA-I e di un difettoso efflusso del colesterolo con le HDL. Queste variazioni metaboliche sono state ampiamente indagate (11).

Diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote

La diagnosi di HoFH può essere effettuata sulla base di criteri genetici o clinici (*Box 1*). Anche se i test genetici possono fornire una diagnosi definitiva, bisogna ri-

conosce che in alcuni pazienti la conferma genetica resta irraggiungibile, nonostante un'indagine esauriente; infatti, non può essere esclusa l'esistenza di geni FH non ancora noti (4). Storicamente, la HoFH è più spesso diagnosticata sulla base di una concentrazione plasmatica di c-LDL non trattato >13 mmol/L (>500 mg/dL) o trattato di ≥ 8 mmol/L (≥ 300 mg/dL) e della presenza di xantomi cutanei o tendinei prima dell'età di 10 anni, o della presenza di livelli elevati di LDL in trattamento in entrambi i genitori, coerenti con HeFH.

Livelli plasmatici di colesterolo LDL

All'interno di una famiglia, il livello plasmatico del c-LDL è una discriminante critica, essendo circa quattro volte più alto nei membri con HoFH e circa due volte con HeFH rispetto a familiari non affetti (6). A livello di popolazione, tuttavia, i range di livelli di LDL possono sovrapporsi in modo significativo tra ipercolesterolemia familiare eterozigote e omozigote (*Figura 4*), e si possono trovare livelli di LDL non trattati <13 mmol/L (<500 mg/dL) in un HoFH geneticamente confermato (5, 8). Questo è particolarmente rilevante per i bambini, che tendono ad avere livelli di c-LDL inferiori rispetto agli adulti. Più del 50% dei bambini con HoFH individuati nei Paesi Bassi hanno livelli di c-LDL tra 5,6 e 9,8 mmol/L (*Wiegman personal communication*).

Tale eterogeneità fenotipica può essere almeno in parte spiegata con l'eterogeneità genotipica precedentemente descritta. Perciò i cut off per le LDL qui riportati non dovrebbero essere la sola guida per la diagnosi. In effetti, il cut off >8 mmol/L (>300 mg/dL) per il c-LDL trattato è considerato ormai obsoleto, data la molteplicità di trattamenti ipolipemizzanti che questi pazienti generalmente ricevono.

Questo punto è chiaramente illustrato

BOX 1 - Criteri per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote

- Conferma genetica di due alleli mutate ai loci per *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *LDLRAP1*.

Oppure

- Colesterolo LDL non trattato >13 mmol/L (500 mg/dL) o trattato ≥ 8 mmol/L (300 mg/dL)* insieme a:
- Xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni.

Oppure

- Livelli di colesterolo LDL non trattato coerenti con HeFH in entrambi i genitori.

**Questi livelli sono solo indicativi e valori più bassi, specie in bambini o in soggetti trattati, non escludono la presenza di HoFH.*

in uno studio recente in cui i pazienti con HoFH, con diagnosi confermata geneticamente, avevano livelli basali di c-LDL a partire da 3,9 mmol/L (~ 150 mg/dL) in terapia con diversi agenti ipolipemizzanti (21), così come descritto in un altro recente report (5).

Xantomi e arco corneale

Anche se non esclusivamente associata con HoFH, la presenza di xantomi cutanei o tuberosi nei bambini è altamente suggestiva di diagnosi (*Figura 5*). Le evidenze dall'*arcus corneae* rafforzano la diagnosi clinica.

Come si è visto per i livelli di c-LDL, la variabilità nell'età di comparsa e l'estensione degli xantomi possono essere in parte spiegate dalle mutazioni sottostanti, e un'apparizione precoce di xantomi sembra associata con uno status *receptor-negative* piuttosto che *receptor-defective* (2, 8). I depositi di colesterolo in tendini e articolazioni possono portare a tendiniti e dolori articolari, che compromettono la qualità della vita dei pazienti, con possibile

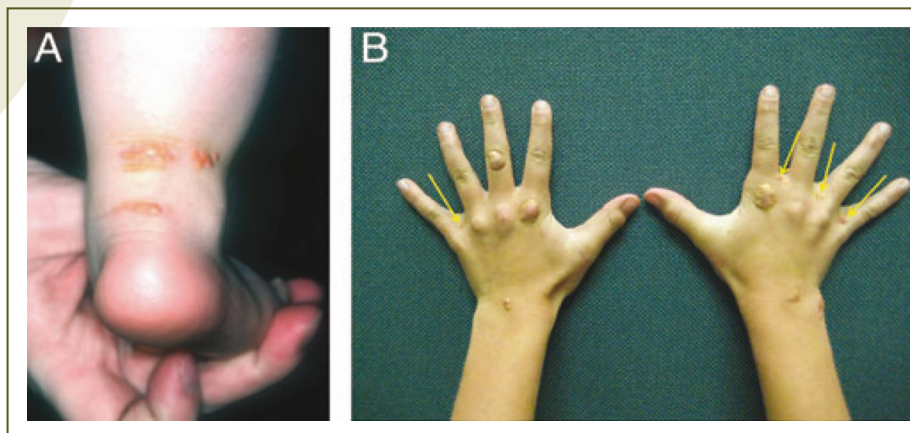


Figura 5 - Xantomi cutanei e tuberosi nell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

Gli xantomi interdigitali (B, vedi frecce gialle) nei bambini sono altamente indicativi di HoFH.

Fotografia (A) gentilmente fornita dal Prof. Eric Bruckert. Fotografia (B) gentilmente fornita dal Prof. Federico Raal.

necessità di rimozione chirurgica. In rari casi, i pazienti possono presentare xantomi giganti di colesterolo ectopico nel cervello, nel mediastino e nei muscoli della natica (13). Dal momento che il rinvio ai centri specialistici in seguito alla comparsa di xantomi nei bambini piccoli è spesso il fattore chiave per la diagnosi di HoFH (2, 14-16), il riconoscimento tempestivo è fondamentale per la diagnosi precoce. La presenza di livelli di LDL marcatamente elevati e l'assenza di sintomi neurologici, cognitivi e oftalmici distinguono i pazienti con HoFH da pazienti con xantomatosi cerebrotendinea (17).

Storia familiare

Un'attenta anamnesi familiare è essenziale per la valutazione complessiva della possibile FH in generale, e in particolare per la HoFH (4). Nel caso di mutazioni autosomiche dominanti (nei geni *LDLR*, *PCSK9* e *APOB*), entrambi i genitori sono eterozigoti obbligati e quindi mostrano elevati livelli di c-LDL (spesso oltre il 95° percentile età e sesso-specifici per Paese) e una forte storia familiare positiva di ACVD precoce (<55 anni negli uomini e <60 anni nelle donne tra i parenti di primo grado). Nel caso di ipercolesterolemia autosomica recessiva (dovuta a mutazioni *LDLRAP1*),

i genitori possono presentare livelli di LDL nel range di normalità e una valutazione familiare allargata può rivelare un modello ereditario autosomico recessivo. Lo screening sistematico a cascata o quello opportunistico offrono a futuri genitori con HeFH la possibilità di prendere decisioni informate prima del concepimento e di identificare alla nascita pazienti con pazienti con HoFH, consentendo in tal modo l'inizio precoce del trattamento. L'individuazione di pazienti con HoFH può anche guidare lo screening a cascata 'inverso' nei genitori e nei parenti.

Differenze con la sitosterolemia

Sebbene nella maggior parte dei casi la diagnosi di HoFH sia relativamente semplice, un altro disturbo del metabolismo lipidico, la sitosterolemia (o fitosterolemia) può avere una presentazione clinica molto simile, con la comparsa di xantomi tendinei e/o tuberosi nell'infanzia, associata con un drammatico aumento del colesterolo plasmatico e complicanze aterosclerotiche (18). Va comunque notato che tale malattia aterosclerotica non è sempre presente in soggetti sitosterolemici geneticamente definiti, come mostrato in un recente report (19). Similmente all'ipercolesterolemia autosomica recessiva, la sitosterolemia ha

ereditarietà autosomica recessiva e di conseguenza i genitori possono presentare livelli di colesterolo normali. Due principali caratteristiche differenziano la sitosterolemia dalla HoFH:

- 1) marcato (>30 volte) aumento delle concentrazioni plasmatiche di steroli vegetali (18);
- 2) livelli di colesterolo elevati, che rispondono bene alla dieta e a sequestranti degli acidi biliari o ezetimibe e possono normalizzarsi entro le prime due decadi di vita (18, 19).

La diagnosi è confermata da analisi genetiche, con mutazioni in due geni *ABC* (ATP binding cassette), *ABCG5* e/o *ABCG8*, dimostrate causali per la sitosterolemia (18). In sintesi, il Consensus Panel raccomanda una diagnosi successiva a un'attenta valutazione delle caratteristiche cliniche e della storia della famiglia, così come test genetici quando la diagnosi clinica è incerta o per facilitare lo screening a cascata 'inverso', che è comunque fortemente raccomandato.

Complicanze cardiovascolari e storia naturale

L'esposizione a livelli plasmatici marcatamente elevati di c-LDL dalla nascita è alla base della serie di complicanze ACVD tipiche della HoFH (4).

Il "cholesterol-year score", una misura integrata della gravità e della durata dell'ipercolesterolemia, è direttamente associato con la deposizione di colesterolo vascolare ed extravascolare in pazienti con HoFH (20), rinforzando così il concetto che i livelli assoluti di c-LDL influenzano la gravità del fenotipo CV. In HoFH diagnosticati clinicamente, i primi eventi cardiovascolari importanti spesso si verificano durante l'adolescenza (2, 21, 22), anche se nella prima infanzia sono stati segnalati an-

gina pectoris, infarto miocardico e morte, di solito in individui LDLR-negative (1, 2, 14-16, 21). I pazienti con HoFH non trattati che sono LDLR-negative raramente sopravvivono oltre i vent'anni.

Anche se i pazienti con HoFH LDLR-defective hanno una prognosi migliore, quasi tutti sviluppano ACVD clinicamente significativa dall'età di 30 anni. Sono necessari studi a lungo termine per valutare il rischio CV in pazienti con HoFH con conferma genetica ma senza il grave fenotipo di solito osservato negli omozigoti clinicamente definiti.

La HoFH caratterizzata da aterosclerosi a rapida progressione, tipicamente a carico della radice aortica, con conseguente compromissione degli osti coronarici, ma anche di altre sedi tra cui la carotide, l'aorta discendente e le arterie renali e ileo-femorali (1, 23).

I depositi di colesterolo e calcio, come pure la fibrosi e l'infiammazione sia nella radice aortica che nelle cuspidi valvolari, possono portare a stenosi aortica sovra-valvolare (Figura 6) (1, 24). Queste manifestazioni si verificano spesso nella prima e nella seconda decade di vita (1, 2, 21, 23). I pazienti possono essere inizialmente asintomatici, presentando solo xantomi tendinei cutanei e a volte un soffio cardiaco nell'area aortica (2, 25).

Il coinvolgimento precoce dell'aorta toracica ascendente e discendente è frequente (1), accompagnato da grave e prematura calcificazione aortica nei pazienti adulti (26). La deposizione di colesterolo sui lembi valvolari può anche causare rigurgito mitralico (1).

È importante sottolineare che le malattie valvolari e sovra-valvolari dell'aorta possono progredire anche quando i livelli di colesterolo sono ridotti, a causa dello stress emodinamico e della fibrosi progressiva nelle aree interessate (24). Sono

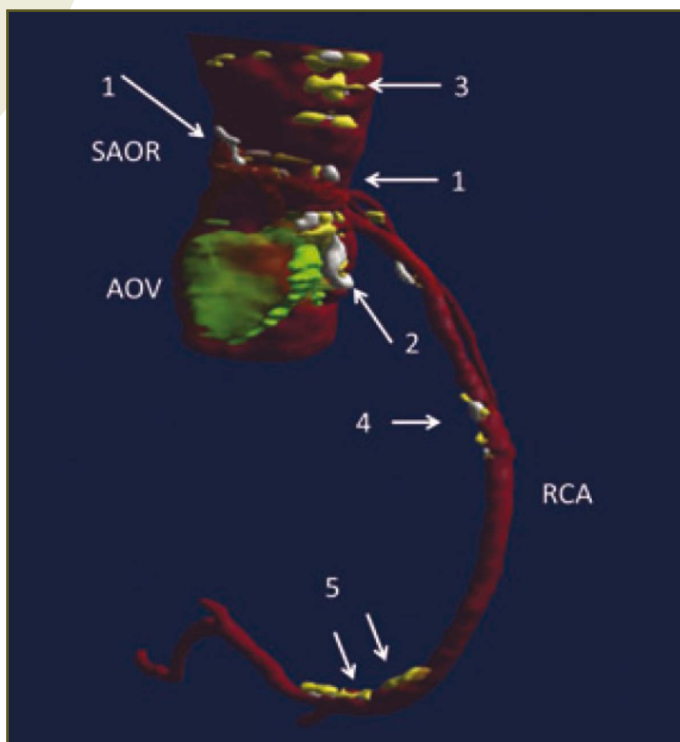


Figura 6 - Vista postero-laterale dell'angiografia con tomografia computerizzata di un paziente con ipercolesterolemia familiare omozigote. Le frecce indicano: 1) placche aterosclerotiche calcificate (in bianco) e non calcificate (in giallo) nella regione della valvola sopra-aortica; 2) placche calcificate nella regione della valvola aortica (in verde); 3) placche calcificate e non calcificate nell'aorta ascendente; 4 e 5) placche calcificate, non calcificate e miste nell'arteria coronaria destra media e distale.

Immagine gentilmente fornita dal Prof. Raul D. Santos.

anche comuni: dispnea, insufficienza cardiaca diastolica e sistolica al ventricolo sinistro e morte cardiaca improvvisa (1, 23). Nei bambini, i primi sintomi e segni sono spesso legati a stenosi aortica e rigurgito (2).

L'angina pectoris, dovuta sia al ridotto apporto di ossigeno causato dall'aterosclerosi coronarica che all'aumento della domanda del ventricolo sinistro conseguente l'ipertrofia e l'ostruzione ventricolare, può verificarsi a qualsiasi età, a seconda del tasso di progressione e della gravità del fenotipo (*Box 2*).

Screening per aterosclerosi subclinica

Dato l'elevatissimo rischio di insorgenza precoce di grave ACVD e la sua rapida progressione nei pazienti con HoFH, è indicato lo screening regolare per la malattia subclinica aortica e coronarica (CHD). Questo Consensus Panel raccomanda che i pazienti siano sottoposti a una valutazione CV complessiva al momento della diagnosi, con successiva valutazione ecocardiografica Doppler del cuore e dell'aorta una volta all'anno e, se disponibile, ad angiografia coronarica con tomografia computerizzata (CTCA) ogni 5 anni, o più di frequente se clinicamente indicato, considerando l'esposizione alle radiazioni e la gravità della malattia subclinica. L'angiografia coronarica con tomografia computerizzata è in grado di rilevare l'ostruzione del lume per placche calcifiche e non calcifiche (27) e i risultati possono essere combinati della valutazione dello stress miocardico, a condizione che l'età del bambino lo permetta. Le prove di stress, anche se non ottimali per individuare la malattia subclinica, possono essere utilizzate in caso di un accesso limitato a CTCA o risonanza magnetica cardiaca (MRI). A causa delle preoccupazioni per l'esposizione di individui giovani alle radiazioni, la CTCA deve essere eseguita in scanner CT con almeno 64 (preferibilmente 320) rivelatori o scanner Dual Source, con esposizione alle radiazioni adattata al peso corporeo (28). La compromissione aterosclerotica a carico dell'aorta può essere anche valutata tramite MRI (29) o ecocardiografia trans-esofagea (30).

Le prove di stress e l'angiografia coronarica invasiva sono indicate nei pazienti con sintomi clinici suggestivi di ischemia o di malfunzionamenti delle valvole, o in presenza di risultati rilevanti dalla valutazione cardiaca non invasiva. Dato l'alto tasso di stenosi ostiale, il rischio di morte improvvisa e l'incapacità di affrontare i test di stress

BOX 2 - Complicanze cardiovascolari dell'ipercolesterolemia familiare omozigote

- La HoFH è caratterizzata da aterosclerosi accelerata, di solito a carico della radice aortica, anche se possono essere colpiti altri territori vascolari.
- I primi eventi cardiovascolari spesso si verificano durante l'adolescenza, anche in età più giovane se i pazienti sono LDLR-negative e/o non trattati.
- Nei bambini, i primi segni e sintomi sono spesso legati a stenosi e rigurgito aortici, a causa del massiccio accumulo di colesterolo a livello valvolare.
- Poiché le malattie della valvola aortica e sovra-valvolare possono progredire anche quando i livelli di colesterolo sono ridotti, è indicato lo screening regolare per malattia subclinica coronarica, aortica e carotidea.

a causa dell'età, l'angiografia invasiva può essere indicata in bambini gravi. Questa dovrebbe essere eseguita da un cardiologo pediatrico esperto. La rivascolarizzazione coronarica è indicata in caso di CHD grave e di sostituzione della valvola aortica per grave ostruzione al ventricolo sinistro. In caso di intervento chirurgico, è importante prestare particolare attenzione alla radice aortica, poiché è solitamente compromessa in modo grave da placche aterosclerotiche e calcificazione. La ricostruzione della radice aortica potrebbe essere necessaria quando si effettua la sostituzione della valvola aortica (31). Questi pazienti devono essere seguiti da un team di esperti, tra cui un lipidologo e un cardiologo che lavorino in stretta collaborazione per ottimizzare le misure terapeutiche, compreso il trattamento farmacologico antiaggregante, la prevenzione dell'endocardite, specialmente in soggetti con protesi valvolare o innesto aortico, e un intervento chirurgico per correggere le problematiche valvolari e coronariche.

Trattamento corrente dell'ipercolesterolemia familiare omozigote

Date le complicanze di ACVD associate alla HoFH, la riduzione dell'impatto di elevati livelli di c-LDL è un fattore critico. In tutti i pazienti con HoFH dovrebbe essere incoraggiata una dieta a basso contenuto di grassi saturi, basso contenuto di colesterolo ma, anche con la massima aderenza, la dieta ha un impatto limitato sulla gravità dell'ipercolesterolemia. I pazienti dovrebbero essere incoraggiati ad essere fisicamente attivi. Dal momento che la stenosi aortica può precipitare in angina e sincope da sforzo, si consiglia un'attenta valutazione del coinvolgimento aortico e ostiale prima di avviare le attività sportive. Oltre al fatto che altri fattori di rischio come il fumo, l'ipertensione e il diabete devono essere gestiti in modo aggressivo e che l'aspirina è fondamentale in pazienti asintomatici, l'obiettivo più importante della terapia è quello di ridurre i livelli di LDL per quanto possibile.

Farmacoterapia

Questo Consensus Panel raccomanda fortemente che la terapia ipolipemizzante sia iniziata il prima possibile, sulla base di evidenze che il trattamento può ritardare l'insorgenza di ACVD clinicamente evidenti (2, 21). In conformità alle linee guida di recente pubblicazione (4), gli obiettivi di c-LDL nella HoFH sono <2,5 mmol/L (<100 mg/dL) (<3,5 mmol/L (<135 mg/dL) nei bambini), o <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) negli adulti con ACVD clinica. Tuttavia, tali obiettivi sono ambiziosi ed è necessaria un'attenta valutazione rischio-beneficio delle opzioni terapeutiche. Il Panel riconosce anche che l'eterogeneità genetica e fenotipica della HoFH può tradursi in un'ampia variabilità nella risposta alle terapie

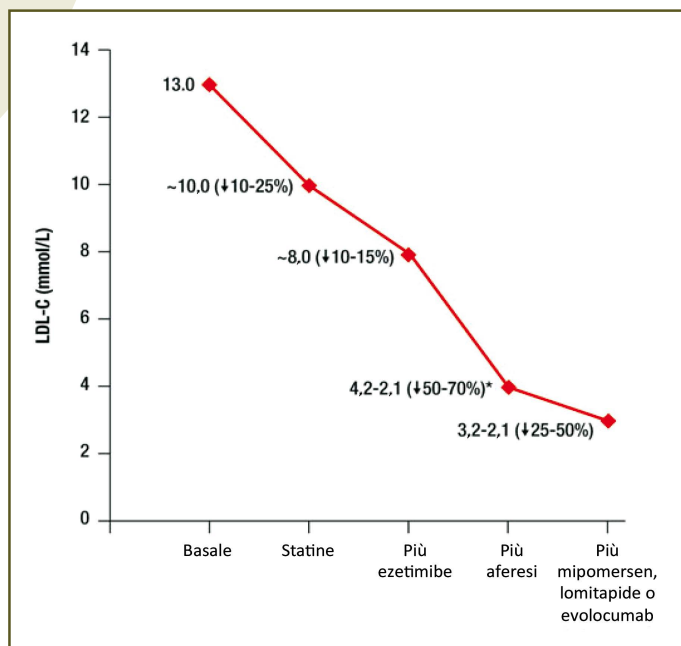


Figura 7 - Effetto cumulativo sulla riduzione del colesterolo LDL di statine, ezetimibe, mipomersen, lomitapide o evolocumab, e aferesi delle lipoproteine in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

La riduzione percentuale del c-LDL dipende da valori di c-LDL basale. La figura illustra la diminuzione di c-LDL dopo un singolo trattamento con aferesi. Il livello raggiunto dopo il trattamento è più alto nei pazienti con più alti valori al basale; tuttavia, le curve di rebound dopo il trattamento sono più o meno parallele. Vedere Schuff-Werner et al. (43).

ipolipemizzanti convenzionali e innovative.

Le statine hanno dimostrato efficacia come cardine del trattamento nella HoFH, anche in individui *receptor-negative* (32-36), e si sono mostrate in grado di ridurre la mortalità CV e per tutte le cause (21). Anche ai massimi dosaggi delle statine più efficaci, tuttavia, nella maggior parte dei pazienti si osservano solo modeste riduzioni dei livelli plasmatici di c-LDL, del 10-25%. L'ipercolesterolemia autosomica recessiva sembra relativamente più sensibile al trattamento (37).

L'aggiunta di ezetimibe, inibitore dell'assorbimento del colesterolo, abbassa ulteriormente i livelli di LDL del 10-15% (38),

ottenendo così una riduzione del 30-40%, con eventi avversi minimi e costi relativamente bassi (*Figura 7*).

Le combinazioni di statine con altri farmaci che abbassano il colesterolo, tra cui sequestranti degli acidi biliari, niacina, fibrati e probucolo sono state utilizzate con successo nella HoFH e possono essere considerate quando si necessita di ulteriori riduzioni delle LDL, anche se il loro uso può essere limitato dalla tollerabilità e dalla disponibilità.

Aferesi delle lipoproteine

Se disponibile, la rimozione extracorporea del c-LDL, pur dispendioso in termini di costi e tempo, è un importante trattamento aggiuntivo per la HoFH (39-42). L'approccio iniziale non selettivo di scambio del plasma (plasmaferesi) è stato sostituito da diversi metodi per l'eliminazione selettiva delle lipoproteine aterogene (43). Un singolo trattamento può ridurre i livelli plasmatici di c-LDL del 55-70% rispetto ai livelli pre-trattamento, raggiungendo valori quasi nella norma con aferesi su base settimanale. Il trattamento a lungo termine si traduce spesso in una regressione degli xantomi cutanei (*Figura 8*). Gli effetti collaterali dell'aferesi comprendono ipotensione, dolore addominale, nausea, ipocalcemia, anemia sideropenica e reazioni allergiche. Questi sono raramente gravi, ma possono essere debilitanti. A seconda della tecnica utilizzata, in particolare con i metodi di assorbimento con destrano solfato ed emoperfusione, la terapia concomitante con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina è controindicata a causa del rischio di grave ipotensione (44). Nonostante la mancanza di studi randomizzati, vi è evidenza clinica che l'aferesi delle lipoproteine a lungo termine possa contribuire alla regressione e/o stabilizzazione della placca e al miglioramento del-

la prognosi, come ampiamente osservato (43), ed è costo-efficace nella HoFH, in particolare con fenotipi più gravi. Resta da chiarire se altri effetti, compresi la marcata riduzione della Lp(a) (42), contribuiscano ai benefici nella prognosi CV. I dati raccolti suggeriscono fortemente che prima si inizia l'aferesi, migliore è la prognosi. In pratica, l'età di partenza e la frequenza del trattamento rappresentano un compromesso tra la fattibilità pratica, il costo e la necessità clinica di raggiungere l'obiettivo di LDL. In pazienti molto giovani (circa 2 anni) (45, 46), l'accesso venoso può essere problematico, anche se può essere ottenuto con una cannula venosa periferica. Mentre la frequenza teorica ottimale è di una seduta a settimana, la maggior parte dei centri sottopone i pazienti al trattamento ogni 2 settimane. L'aferesi delle lipoproteine può essere continuata durante la gravidanza (40, 42). In accordo con le attuali linee guida (39-41), questo Consensus Panel

raccomanda che l'aferesi delle lipoproteine sia considerata in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il trattamento deve essere iniziato al più presto possibile, idealmente da 5 anni e non oltre 8 anni, anche se l'età e la frequenza devono essere stabilite valutando l'accesso ai centri, la gravità della malattia, l'accessibilità della procedura e la scelta del paziente.

Trapianto epatico e altre procedure chirurgiche

Il trapianto di fegato corregge il difetto molecolare nell'organo più attivo nella clearance delle LDL, portando a un netto miglioramento dei livelli di c-LDL (1). Sebbene sia una strategia terapeutica efficace, da sola o in combinazione con un trapianto di cuore (47-49), ci sono ovvi svantaggi, tra cui l'elevato rischio di complicanze chirurgiche post-trapianto e la mortalità, la scarsità di donatori e la necessità di un trattamento per tutta la vita con terapia immu-

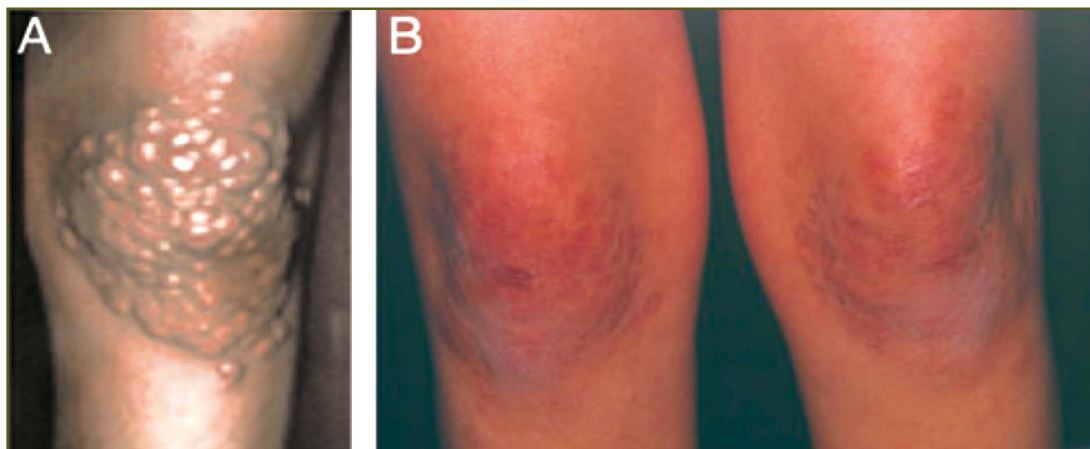


Figura 8 - Case study che mostra prima (A) e 4 anni dopo l'inizio di aferesi settimanale delle lipoproteine (B) in un paziente con HoFH portatore di una mutazione non-senso nel gene *ARH*.

Il paziente presentava nella prima infanzia xantomatosi estese su ginocchia (ginocchio destro in figura), gomiti, glutei e tendine di Achille, e livelli di colesterolo totale e LDL elevati (21,9 mmol/L o ~850 mg/dL; lipoproteina (a) 75 mg/dL). Dopo 4 anni di trattamento (statine, ezetimibe più aferesi), è stata osservata una regressione totale degli xantomi di ginocchia, glutei e gomiti. I livelli di c-LDL nell'ultima analisi erano 5,7 mmol/L (~220 mg/dL) e 1,8 mmol/L (70 mg/dL) prima e dopo aferesi; i livelli di lipoproteina (a) erano 50 e 16 mg/dL, rispettivamente.

Fotografie gentilmente fornite dalla Prof. Elisabeth Steinhagen-Thiessen.

nosopressiva (50). Non è raccomandato il bypass ileale parziale o lo shunt porto-cava- le, ma possono essere considerati in caso di un accesso limitato a trattamenti più efficaci per i pazienti con fenotipi molto gravi.

In conclusione, questo Consensus Panel sottolinea la necessità di una combinazione di modifiche dello stile di vita, trattamento con statine (con o senza altri farmaci ipolipemizzanti) e aferesi delle lipoproteine per gestire l'ipercolesterolemia familiare omozigote. Anche se questi approcci possono essere sufficienti per raggiungere il target di LDL in pazienti con un fenotipo *mild*, il Panel riconosce che la HoFH è tipicamente refrattaria alle terapie ipolipemizzanti esistenti e che ci sono delle limitazioni pratiche con l'aferesi. Nuovi agenti ipolipemizzanti con differenti meccanismi d'azione potrebbero migliorare la gestione di questa condizione (Figura 9).

Nuovi approcci terapeutici indirizzati alla sintesi delle lipoproteine

Lomitapide e mipomersen sono stati recentemente approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) come terapia aggiuntiva per la HoFH, rispettivamente in pazienti di età ≥ 18 e ≥ 12 anni; lomitapide è anche stato approvato dalla European Medicines Agency (EMA).

Anche se il meccanismo d'azione riguarda proteine diverse e diverse strategie, entrambi i farmaci influenzano la produzione e la secrezione delle lipoproteine contenenti apoB (51, 52), invece di aumentare la loro rimozione dalla circolazione ematica. Poiché la HoFH è caratterizzata da una rimozione gravemente compromessa delle LDL dal sangue, questi nuovi agenti rappresentano un approccio promettente per il trattamento delle ipercolesterolemie.

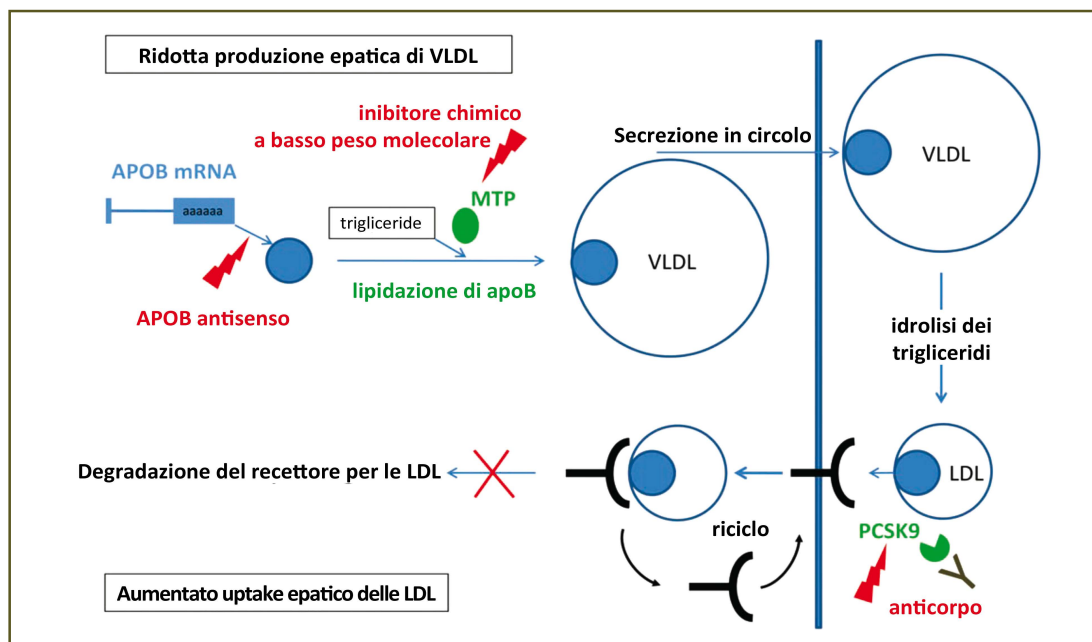


Figura 9 - Nuovi bersagli farmacologici per la regolazione dei lipidi.

Il bersaglio dei nuovi farmaci sono le VLDL, tramite l'inibizione della sintesi di apolipoproteina B (oligonucleotidi antisenso, mipomersen) o il trasferimento di lipidi sulle apoB nascenti (inibitore della proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi o MTP, lomitapide), o il catabolismo delle lipoproteine a bassa densità, aumentando il riciclaggio del recettore delle LDL (inibitori PCSK9).

Lomitapide

Lomitapide è un inibitore orale della proteina di trasporto microsomiale dei trigliceridi (MTP), responsabile del trasferimento di trigliceridi e fosfolipidi su chilomicroni e VLDL durante il loro assemblaggio nell'intestino e nel fegato, rispettivamente (53). L'inibizione di MTP porta ad una ridotta secrezione di queste lipoproteine in circolo. In uno studio in aperto su pazienti con HoFH, lomitapide alle dosi massime tollerate, in aggiunta alla terapia standard tra cui LDL-afesi, ha ridotto i livelli plasmatici di c-LDL e apoB di circa il 50% e di Lp(a) di circa il 15% a 26 settimane, con riduzione delle LDL persistente a 12 mesi di follow-up (12). Gli eventi avversi più frequentemente osservati sono stati sintomi gastrointestinali e accumulo di grasso nel fegato.

Gli eventi avversi gastrointestinali (ad esempio nausea, flatulenza e diarrea) sono stati ridotti attuando un incremento graduale della dose combinato con una dieta povera di grassi (<20% di energia da grassi) e somministrazione lontano dai pasti (12). Per 10 pazienti (34%) sono stati segnalati aumenti di alanina amino transferasi (ALT) >3 il limite superiore di normalità (ULN) (12). È stato anche osservato un accumulo di grasso epatico fino a un livello medio del 9% (range 0-34%) a 26 settimane e dell'8% (0-19%) a 78 settimane (12).

Mipomersen

Mipomersen è un oligonucleotide antisense di seconda generazione, somministrato tramite iniezione sottocutanea, che ha come target l'acido ribonucleico messaggero (mRNA) di apoB, la proteina principale del c-LDL, e il suo precursore VLDL. Mipomersen riduce la traduzione di mRNA di apoB e la sintesi di apoB dal ribosoma, con conseguente riduzione della secrezione di VLDL (51). In uno studio

in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti con HoFH, mipomersen (200 mg a settimana, in aggiunta alla terapia ipolipemizzante standard) a 26 settimane portava a ulteriori riduzioni rispetto al basale dei livelli plasmatici di c-LDL (media 25%), apoB (27%) e Lp(a) (31%) *vs* placebo (54).

Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati reazioni al sito di iniezione (76% dei pazienti), alcuni dei quali erano sintomi di lunga durata e simil-influenzali, in genere comparsi 2 giorni dopo l'iniezione (54). Sono stati riportati aumenti di ALT durante il trattamento con mipomersen; nel 12% dei pazienti, sono stati osservati incrementi oltre 3 volte l'ULN, con o senza aumenti concomitanti nel contenuto di grasso epatico, anche se nella maggior parte dei casi si assisteva a un decremento successivo durante la prosecuzione del trattamento (54). Il contenuto di grassi nel fegato non veniva misurato regolarmente nello studio con mipomersen nei pazienti HoFH, anche se è stato osservato un incremento mediano di circa il 5% (range da -1 a 37%) dopo 28 settimane di trattamento in pazienti ipercolesterolemici, compresi HeFH (55).

Il maggiore contenuto di grassi nel fegato osservato durante trattamento con lomitapide o mipomersen può essere correlato con il grado di efficacia (12, 54). I limitati dati disponibili suggeriscono che questo effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento. A causa del rischio di tossicità epatica, entrambi gli agenti sono stati approvati per un uso limitato. Anche se i potenziali benefici cardiovascolari, associati con una sostanziale riduzione del c-LDL, forse superano il rischio teorico di steatoepatite e fibrosi in questi pazienti a rischio molto alto, è chiaramente necessaria una valutazione sistematica dell'efficacia a lungo termine, dei risultati della terapia e della sicurezza epatica. Inoltre, entrambi i farma-

ci hanno effetti collaterali che ne possono limitare l'uso a lungo termine. Lomitapide è controindicato in concomitanza all'assunzione di moderati e forti inibitori del CYP3A4. Inoltre, poiché lomitapide non è stato valutato in pazienti con HoFH di età <18 anni, e mipomersen in quelli <12 anni o trattati con aferesi, la terapia in questi pazienti deve essere considerata attraverso un sistema di accesso speciale solo in caso di rapida progressione dell'aterosclerosi e se sono già state provate altre opzioni.

Senza dubbio, le statine e altri farmaci ipolipemizzanti convenzionali sono disponibili e accessibili in tutto il mondo, diversamente dall'aferesi e da recenti opzioni terapeutiche. Anche se gli alti costi di questi approcci possono essere una preoccupazione, il costo complessivo di un trattamento adeguato per la HoFH rimane basso a causa della sua rarità e può essere controbilanciato dal risparmio ottenibile dalla prevenzione delle complicanze CV associate.

Opzioni future

Altre opzioni terapeutiche per la HoFH possono essere offerte da alcuni nuovi agenti farmacologici. Recentemente sono state sviluppate terapie con anticorpi monoclonali diretti su PCSK9 (*Figura 9*). Nei pazienti HeFH, questa terapia ha ridotto i livelli plasmatici di c-LDL fino al 65% oltre il concomitante trattamento ipolipemizzante (56, 57).

Uno studio ha mostrato che evolocumab (AMG 145, 420 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane) ha ridotto i livelli plasmatici di c-LDL del 26% (in media 3,0 mmol/L) in pazienti con HoFH che erano *receptor-defective* (58); in un studio di fase 3 controllato con placebo evolocumab ha ridotto i livelli di c-LDL del 31% (59).

Dato che la HoFH è associata a livelli di PCSK9 marcatamente elevati, con o senza

trattamento con statine (60), l'uso di inibitori PCSK9 come terapia aggiuntiva nei soggetti con mutazioni *defective* a LDLR o con guadagno di funzione per PCSK9 offre un approccio terapeutico aggiuntivo per ottimizzare la riduzione di c-LDL. Inoltre, gli inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP) hanno dimostrato di portare a livelli di LDL e Lp(a) significativamente più bassi, aumentando la clearance delle lipoproteine contenenti apoB (61). I risultati preliminari suggeriscono che la combinazione di questi agenti con una statina potrebbe essere efficace nella HoFH (62). Infine, la rapida risoluzione dell'ipercolesterolemia grave in seguito a trapianto di fegato in soggetti con HoFH fornisce supporto interessante all'ipotesi che l'espressione epatica di LDLR conseguente alla sostituzione del gene possa non solo ridurre i livelli di c-LDL, ma anche rendere i pazienti HoFH più sensibili alle terapie esistenti o nuove. In effetti, i primi tentativi con la terapia di sostituzione genica hanno portato ad una espressione transitoria del LDLR in qualche paziente HoFH (63). I recenti successi in modelli murini umanizzati di HoFH usando un approccio di terapia genica basata con AAV8 sostengono l'ulteriore sviluppo di questa strategia terapeutica.

Altre problematiche

Oltre al trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia, la gestione del paziente HoFH dovrebbe affrontare altre questioni (*Box 3*). La diagnosi di HeFH può influire sulla funzionalità psicosociale e sulla qualità della vita, e questo vale a maggior ragione per i pazienti HoFH; ciò implica la necessità dell'integrazione di un supporto psicologico nell'assistenza di routine (65).

Perciò il Consensus Panel raccomanda che sia i genitori che i figli siano adeguata-

mente istruiti sulla HoFH, in modo da fornire una base per un processo decisionale condiviso per quanto riguarda il loro trattamento. Per le pazienti di sesso femminile, la contraccezione e gravidanza dovrebbero essere adeguatamente discusse; il controllo ormonale è generalmente controindicato in pazienti con HoFH e sono fortemente raccomandati altri metodi contraccettivi (*Box 3*).

Devono anche essere attentamente considerate le conseguenze di una gravidanza, vale a dire l'aggravarsi dell'ipercolesterolemia causata dall'interruzione della farmacoterapia, insieme con gli effetti di alti livelli di estrogeni e progesterone sul metabolismo delle lipoproteine (66, 67).

In assenza di studi adeguati e sulla base delle esperienze, questo Consensus Panel raccomanda una discussione completa e dettagliata della valutazione CV nelle donne che desiderano una gravidanza. Se la gravidanza non è controindicata, è fortemente raccomandata l'afèresi delle lipoproteine.

Raccomandazioni del Consensus Panel

Le raccomandazioni del Consensus Panel sono riassunte nel *Box 3*. Sono di primaria importanza la diagnosi precoce di HoFH e l'inizio tempestivo della terapia ipolipemizzante.

Anche se i test genetici di solito possono fornire una diagnosi definitiva di HoFH, i medici dovrebbero essere consapevoli del fatto che, in alcuni pazienti, la conferma genetica rimane difficile (4). I livelli plasmatici di c-LDL non dovrebbero essere l'unico criterio per la diagnosi, date le prove emergenti che l'eterogeneità genetica dell'HoFH si traduce in una variabilità fenotipica molto più ampia di quanto si pensasse.

BOX 3 - Raccomandazioni dell'EAS Consensus Panel

- Diagnosi (vedere Box 1 per i criteri diagnostici).
 - I pazienti con sospetta diagnosi dovrebbero essere indirizzati a un centro specializzato per una corretta gestione complessiva.
 - L'analisi genetica deve essere considerata per:
 - confermare la diagnosi clinica,
 - facilitare il test nei membri della famiglia (screening a cascata inverso),
 - aiutare nella diagnosi dove la presentazione clinica è al limite tra FH omozigote ed eterozigote.
- Screening per ACVD subclinica.

I pazienti dovrebbero essere sottoposti a valutazione cardiovascolare completa al momento della diagnosi, con successiva valutazione ecocardiografica Doppler del cuore e dell'aorta annualmente, prove di stress e, se disponibile, angiografia coronarica con tomografia computerizzata ogni 5 anni, o più frequentemente se necessario.
- Gestione.
 - La gestione corrente del paziente HoFH si concentra su una combinazione di correzioni dello stile di vita, trattamento con statine (con o senza ezetimibe) e afèresi delle lipoproteine, se disponibile.
 - La terapia ipolipemizzante deve essere iniziata il prima possibile.
 - L'afèresi dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti con HoFH, e iniziata il più presto possibile, idealmente da 5 anni e non oltre 8 anni.
 - Lomitapide e mipomersen dovrebbero essere considerate misure terapeutiche per favorire livelli plasmatici di c-LDL più bassi nei pazienti con HoFH.
- Altre questioni.
 - La contraccezione e la gravidanza sono questioni fondamentali nelle pazienti di sesso femminile e devono essere adeguatamente discusse. La contraccezione ormonale è generalmente controindicata in caso di HoFH, e altri metodi contraccettivi sono decisamente da preferire. Le donne che desiderano una gravidanza devono essere informate e sottoposte a valutazione cardiovascolare dettagliata. Se la gravidanza non è controindicata, le donne dovrebbero continuare il trattamento con LDL-afèresi.
 - Il supporto psicologico dovrebbe essere integrato nelle cure di routine. Gruppi di pazienti e di sostegno alle famiglie hanno un ruolo di primaria importanza.
 - La chirurgia può essere considerata per rimuovere grandi xantomi cutanei o tuberosi, sia per motivi funzionali che estetici.

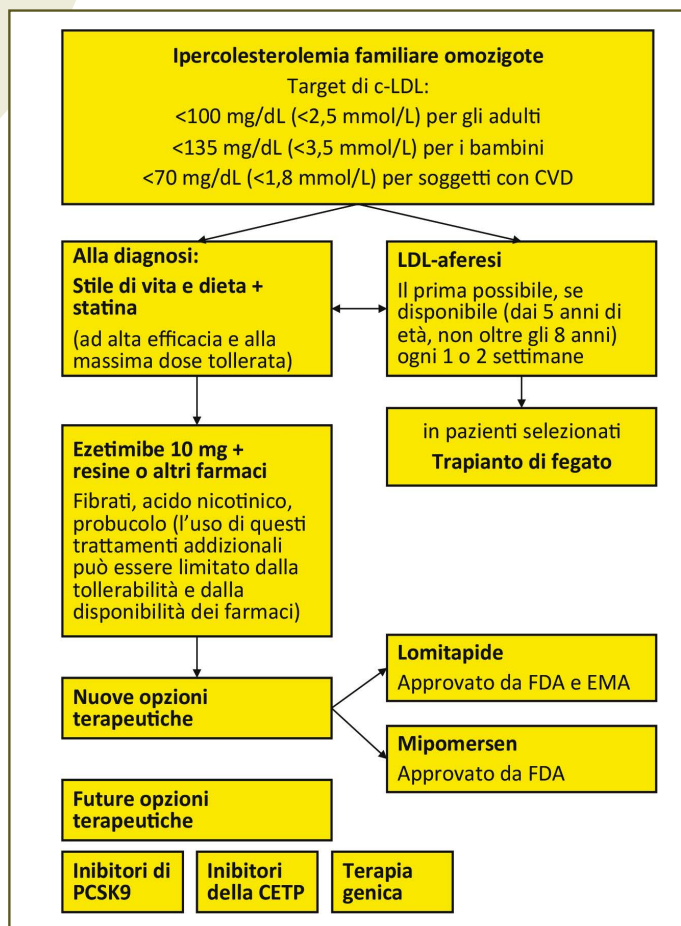


Figura 10 - Algoritmo per la gestione dell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

La gestione corrente della HoFH dovrebbe concentrarsi sugli interventi di correzione allo stile di vita, insieme con la terapia con statine alla massima dose, spesso in combinazione con ezetimibe e altre terapie modificanti il profilo lipidico, e in aggiunta all'afèresi (Figura 10), in linea con le recenti linee guida (4, 68). Nonostante questa molteplicità di trattamenti, si riconosce che la maggior parte dei pazienti con HoFH non raggiunge gli obiettivi di c-LDL raccomandati e quindi rimangono a elevato rischio CV.

Per questi pazienti, la recente approvazione di lomitapide e mipomersen come terapia aggiuntiva apposta per la HoFH, insieme alle possibilità offerte dai nuovi inibitori CETP e PCSK9, consente un ulteriore abbassamento del c-LDL oltre gli attuali standard di cura. Fatta salva la valutazione dei benefici rispetto a rischi e costi, che può differire da Paese a Paese, tali farmacoterapie possono in ultima analisi tradursi in un migliore risultato clinico per i pazienti affetti da questa pericolosa malattia genetica rara.

(Traduzione a cura della dott.ssa Manuela Casula, Università degli Studi di Milano).

RIASSUNTO

Obiettivi. L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una condizione rara, pericolosa per la vita, caratterizzata da livelli marcatamente elevati di colesterolo LDL e da malattia aterosclerotica cardiovascolare (ACVD) precoce e in rapida progressione. Considerate le recenti scoperte circa l'eterogeneità dei difetti genetici sottostanti e dei fenotipi clinici della HoFH e la disponibilità di nuove opzioni terapeutiche, questo Consensus Panel sull'Ipercolesterolemia familiare dell'European Atherosclerosis Society (EAS) ha rivisto criticamente i dati disponibili con l'obiettivo di fornire una guida clinica per il riconoscimento e la gestione della HoFH.

Metodi e risultati. La diagnosi precoce della HoFH e l'inizio tempestivo della dieta e della terapia ipolipemizzante sono critici. Il test genetico può fornire una diagnosi definitiva ma, se non disponibile, livelli di LDL marcatamente elevati e xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni, o livelli elevati di LDL non in trattamento, in linea con quelli di un FH eterozigote in entrambi i genitori, sono indicativi di HoFH. Si raccomanda che i pazienti con sospetto di HoFH siano tempestivamente inviati a centri specializzati per una valutazione della ACVD globale e per la gestione clinica. L'intervento sullo stile di vita e la terapia intensiva con statine sono i pilastri del trattamento.

Idealmente, andrebbe iniziato nel primo anno di vita o appena effettuata la diagnosi, spesso aggiungendo ezetimibe e altre terapie ipolipemizzanti. Poichè raramente i pazienti raggiungono gli obiettivi di colesterolo LDL, si raccomanda in aggiunta l'aferesi delle lipoproteine, ove disponibile, preferibilmente avviata dai 5 anni e non oltre gli 8. Il numero di approcci terapeutici per la HoFH è aumentato a seguito dell'approvazione di lomitapide e mipomersen. Data la gravità della ACVD, si consiglia un regolare follow-up, comprendente la valutazione ecocardiografica Doppler del cuore e dell'aorta annualmente, test da sforzo e, se disponibile, la tomografia computerizzata angiografia coronarica ogni 5 anni, o meno se ritenuto necessario.

Conclusioni. Questo Consensus Panel EAS evidenzia la necessità dell'identificazione precoce dei pazienti HoFH, il pronto rinvio a centri specializzati e l'inizio precoce del trattamento appropriato. Queste raccomandazioni offrono una guida per i medici, che sono spesso i primi a identificare i pazienti con sospetta HoFH.

Parole chiave: *Ipercolesterolemia familiare omozigote, diagnosi, genetica, eterogeneità fenotipica, statine, ezetimibe, aferesi delle lipoproteine, lomitapide, mipomersen.*

**MARINA CUCHEL¹, ERIC BRUCKERT², HENRY N. GINSBERG³, FREDERICK J. RAAL⁴,
RAUL D. SANTOS⁵, ROBERT A. HEGELE⁶, JAN ALBERT KUIVENHOVEN⁷,
BØRGE G. NORDESTGAARD⁸, OLIVIER S. DESCAMPS⁹,
ELISABETH STEINHAGEN-THIESSEN¹⁰, ANNE TYBJÆRG-HANSEN¹¹,
GERALD F. WATTS¹², MAURIZIO AVERNA¹³, CATHERINE BOILEAU¹⁴, JAN BORÉN¹⁵,
ALBERICO L. CATAPANO¹⁶, JOEP C. DEFESCHE¹⁷, G. KEES HOVINGH¹⁷,
STEVE E. HUMPHRIES¹⁸, PETRI T. KOVANEN¹⁹, LUIS MASANA²⁰, PÄIVI PAJUKANTA²¹,
KLAUS G. PARHOFFER²², KAUSIK K. RAY²³, ANTON F. H. STALENHOF²⁴,
ERIK STROES²⁵, MARJA-RIITTA TASKINEN²⁶, ALBERT WIEGMAN¹⁷, OLOV WIKLUND²⁷,
AND M. JOHN CHAPMAN²⁸, FOR THE EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY
CONSENSUS PANEL ON FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA**

¹Institute for Translational Medicine and Therapeutics, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA; ²Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France; ³Columbia University, New York, USA; ⁴University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ⁵University of Sao Paulo, Brazil; ⁶University of Western Ontario, London, Canada; ⁷University of Groningen, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; ⁸Herlev Hospital, Copenhagen University Hospital, University of Copenhagen, Denmark; ⁹Hopital de Jolimont, Belgium; ¹⁰Evangelisches Geriatriezentrum Berlin gGmbH, Berlin, Germany; ¹¹Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, University of Copenhagen, Denmark; ¹²University of Western Australia, Perth, Australia; ¹³University of Palermo, Italy; ¹⁴INSERM U698, Paris, France; ¹⁵University of Gothenburg, Sweden; ¹⁶University of Milan and Multimedica IRCSS Milano, Italy; ¹⁷Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ¹⁸University College London, UK; ¹⁹Wihuri Research Institute, Helsinki, Finland; ²⁰Universitat Rovira and Virgili, Reus, Spain; ²¹University of California, Los Angeles, USA; ²²University of Munich, Germany; ²³St Georges's University of London, UK; ²⁴Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ²⁵Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ²⁶Biomedicum, Helsinki, Finland; ²⁷Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ²⁸INSERM, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France

Bibliografia

- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Information Services Company. 2001; 2863-2913.
- Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1438-1443.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004; 160: 407-420.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3478-3490. (PMC free article).
- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche J, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2014 Feb 28. Epub ahead of print.
- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4: 214-225.
- Moorjani S, Roy M, Torres A, Bétard C, Gagné C, et al. Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1993; 341: 1303-1306.
- Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalù AB, Noto D, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis*. 2013; 227: 342-348.
- Tybjaerg-Hansen A, Jensen HK, Benn M, Steffensen R, et al. Phenotype of heterozygotes for low-density lipoprotein receptor mutations identified in different background populations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 211-215.
- Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet*. 2013; 381: 1293-1301.
- Ooi EM, Barrett PH, Watts GF. The extended abnormalities in lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia: developing a new framework for future therapies. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 1811-1818.
- Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381: 40-46.
- Francis GA, Johnson RL, Findlay JM, Wang J, Hegele RA. Cerebral cholesterol granuloma in homozygous familial hypercholesterolemia. *CMAJ*. 2005; 172: 495-497. (PMC free article).
- Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2011; 158: 167.
- Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccone P, Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2012; 379: 1330.
- Gautschi M, Pavlovic M, Nuoffer JM. Fatal myocardial infarction at 4.5 years in a case of homozygous familial hypercholesterolaemia. *JIMD Rep*. 2012; 2: 45-50. (PMC free article).
- Björkhem I. Cerebrotendinous xanthomatosis. *Curr Opin Lipidol*. 2013; 24: 283-287.
- Kidambi S, Patel SB. Sitosterolaemia: pathophysiology, clinical presentation and laboratory diagnosis. *J Clin Pathol*. 2008; 61: 588-594.
- Hansel B, Carrié A, Brun-Druc N, Leclert G, et al. Premature atherosclerosis is not systematic in phytosterolemic patients: severe hypercholesterolemia as a confounding factor in five subjects. *Atherosclerosis*. 2014; 234: 162-168.
- Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 575-580.
- Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011; 124: 2202-2207.
- Al-Shaikh AM, Abdullah MH, Barclay A, et al. Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiol Young*. 2002; 12: 105-112.

23. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 262-268.
24. Rallidis L, Nihoyannopoulos P, Thompson GR. Aortic stenosis in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 1996; 76: 84-85. (PMC free article).
25. Rajendran R, Srinivasa KH, Rangan K, Hegde M, Ahmed N. Supra-valvular aortic stenosis in a patient with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14: 1023.
26. Awan Z, Alrasadi K, Francis GA, Hegele RA, McPherson R, et al. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 777-785.
27. Santos RD, Miname MH, Martinez LR, Rochitte CE, Chacra AP, et al. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. *Atherosclerosis*. 2008; 197: 910-915.
28. Siripornpitak S, Pornkul R, Khowsathit P, Layangool T, Promphan W, Pongpanich B. Cardiac CT angiography in children with congenital heart disease. *Eur J Radiol*. 2013; 82: 1067-1082.
29. Summers RM, Andrasko-Bourgeois J, Feuerstein IM, Hill SC, Jones EC, Busse MK, et al. Evaluation of the aortic root by MRI: insights from patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998; 98: 509-518.
30. Koh TW. Aortic root involvement in homozygous familial hypercholesterolemia-transesophageal echocardiographic appearances of supra-aortic stenosis. *Echocardiography*. 2005; 22: 859-860.
31. Grenon SM, Lachapelle K, Marcil M, Omeroglu A, Genest J, de Varennes B. Surgical strategies for severe calcification of the aorta (porcelain aorta) in two patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2007; 23: 1159-1161. (PMC free article).
32. Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR, Pappu AS, Stein EA, et al. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1997; 135: 244-256.
33. Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, Pilcher GJ, et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2000; 150: 421-428.
34. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Bassetto J, et al. A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008; 197: 400-406.
35. Marais AD, Blom DJ, Firth JC. Statins in homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2002; 4: 19-25.
36. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Oi K, Kubo H, et al. The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis*. 2000; 153: 89-98.
37. Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes GM, Di Scala L, Bellocchio A, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis*. 2006; 188: 398-405.
38. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002; 105: 2469-2475.
39. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, et al. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008; 98: 247-255.
40. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012; 19: 1043-1060.
41. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5: S1-S8.
42. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler. (Suppl.)*. 2013; 14: 19-27.
43. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol (Suppl.)*. 2012; 7: 7-14. (PMC free article).
44. Keller C, Grützmacher P, Bahr F, Schwarzbeck A, Kroon AA, Kiral A. LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors. *Lancet*. 1993; 341: 60-61.
45. Stefanutti C, Morozzi C, Petta A. Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia. *Cytokine*. 2011; 56: 842-849.
46. Coker M, Ucar SK, Simsek DG, Darcan S, et al. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial*. 2009; 13: 121-128.
47. Maiorana A, Nobili V, Calandra S, Francalanci P, Bernabei S, et al. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant*. 2011; 15: E25-E29.
48. Ibrahim M, El-Hamamsy I, Barbir M, Yacoub

- MH. Translational lessons from a case of combined heart and liver transplantation for familial hypercholesterolemia 20 years post-operatively. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012; 5: 351-358.
49. Kucukkartallar T, Yankol Y, Kanmaz T, Topaloglu S, Acarli K, Kalayoglu M. Liver transplantation as a treatment option for three siblings with homozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant*. 2011; 15: 281-284.
 50. Malatack JJ. Liver transplantation as treatment for familial homozygous hypercholesterolemia: too early or too late. *Pediatr Transplant*. 2011; 15: 123-125.
 51. Crooke ST, Geary RS. Clinical pharmacological properties of mipomersen (Kynamro), a second generation antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76: 269-276. (PMC free article).
 52. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007; 356: 148-156.
 53. Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond)*. 2012; 9: 14. (PMC free article).
 54. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 998-1006.
 55. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2012; 126: 2283-2292.
 56. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012; 126: 2408-2417.
 57. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 29-36.
 58. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2013; 128: 2113-2120.
 59. Raal F, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, et al. Trial evaluating evolocumab, a PCSK9 antibody, in patients with homozygous FH (TE-SLA): Results of the randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2014; 235: e12 (Abstract).
 60. Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: e000028. (PMC free article).
 61. Millar JS, Brousseau ME, Diffenderfer MR, Barrett PH, Welty FK, et al. Effects of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib on apolipoprotein B100 metabolism in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 1350-1356.
 62. Raal FJ, Marais AD, Gagne C, Gaudet D, Viljoen J, et al. Torcetrapib/atorvastatin substantially raises HDL-C and markedly lowers LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. (Suppl.) 2007; 8: 204. (Abstract P023-764).
 63. Grossman M, Rader DJ, Muller DW, Kolansky DM, Kozarsky K, et al. A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Nat Med*. 1995; 1: 1148-1154.
 64. Kassim SH, Li H, Bell P, Somanathan S, Lagor W, et al. Adeno-associated virus serotype 8 gene therapy leads to significant lowering of plasma cholesterol levels in humanized mouse models of homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Hum Gene Ther*. 2013; 24: 19-26. (PMC free article).
 65. Kovacs AH, Bendell KL, Colman J, Harrison JL, Oechslein E, et al. Adults with congenital heart disease: psychological needs and treatment preferences. *Congenit Heart Dis*. 2009; 4: 139-146.
 66. De Assis SM, Seguro AC, Helou CM. Effects of maternal hypercholesterolemia on pregnancy and development of offspring. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18: 328-334.
 67. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999; 94: 543-550.
 68. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014; 171: 309-325.

