

CONSENSUS

DOCUMENTO DI CONSENSO SULLA DIAGNOSI E GESTIONE DELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ATEROSCLEROSI

Consensus document on diagnosis and management of familial hypercholesterolemia from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA)

**PATRIZIA TARUGI¹, STEFANO BERTOLINI^{2†}, SEBASTIANO CALANDRA³, MARCELLO ARCA⁴,
FRANCESCO ANGELICO⁵, MANUELA CASULA^{6,7}, ANGELO B. CEFALÙ⁸, LAURA D'ERASMO⁴,
GIULIANA FORTUNATO⁹, PASQUALE PERRONE-FILARDI¹⁰, PAOLO RUBBA¹¹, PATRIZIA
SUPPRESSA¹², MAURIZIO AVERNA^{8,13}, ALBERICO L. CATAPANO^{14,15}**

¹Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena;

²Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova; ³Dipartimento di Scienze Biomediche,
Metaboliche e neuroscienze, Università di Modena and Reggio Emilia, Modena;

⁴Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione (DTPM), Università di Roma La Sapienza,
Policlinico Umberto I, Roma; ⁵Università di Roma La Sapienza, Policlinico Umberto I, Roma;

⁶Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DisFeB), Epidemiologia e Servizio di
Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università di Milano; ⁷IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milan;

⁸Dipartimento di Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna
e Specialistica di Eccellenza (PROMISE), Università di Palermo; ⁹Dipartimento di Medicina Molecolare
e Biotecnologie Mediche, Università Federico II di Napoli e CEINGE Biotecnologie avanzate

"Franco Salvatore", Napoli; ¹⁰Dipartimento di Scienze Biomediche avanzate, Università Federico II
di Napoli; ¹¹Dipartimento di Medicina Interna e Chirurgia, Università Federico II di Napoli;

¹²Dipartimento of Medicina Interna e Malattie Rare Centro "C. Frugoni", Università A. Moro di Bari;

¹³Istituto di Biofisica CNR, Palermo; ¹⁴Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,
Università di Milano; ¹⁵IRCCS Multimedica, Milano; [†]Deceduto durante la preparazione
del manoscritto

Indirizzo per la corrispondenza

Patrizia Tarugi
tarugi@unimore.it

SUMMARY

Aims. Familial Hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder of lipoprotein metabolism that causes an increased risk of premature atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Although early diagnosis and treatment of FH can significantly improve the cardiovascular prognosis, this disorder is underdiagnosed and under-treated. For these reasons the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA) assembled a Consensus Panel with the task to provide guidelines for FH diagnosis and treatment.

Data synthesis. Our guidelines include: i) an overview of the genetic complexity of FH and the role of candidate genes involved in LDL metabolism; ii) the prevalence of FH in the population; iii) the clinical criteria adopted for the diagnosis of FH; iv) the screening for ASCVD and the role of cardio-vascular imaging techniques; v) the role of molecular diagnosis in establishing the genetic bases of the disorder; vi) the current therapeutic options in both heterozygous and homozygous FH. Treatment strategies and targets are currently based on low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, as the prognosis of FH largely depends on the magnitude of LDL-C reduction achieved by lipid-lowering therapies. Statins with or without ezetimibe are the mainstay of treatment. Addition of novel medications like PCSK9 inhibitors, ANGPTL3 inhibitors or lomitapide in homozygous FH results in a further reduction of LDL-C levels. LDL apheresis is indicated in FH patients with inadequate response to cholesterol-lowering therapies.

Conclusion. FH is a common, treatable genetic disorder and, although our understanding of this disease has improved, many challenges still remain with regard to its identification and management.

Key words: *Familial hypercholesterolemia, epidemiology, clinical and molecular characteristics, atherosclerotic cardiovascular diseases, cholesterol lowering treatments.*

Introduzione

La definizione di Ipercolesterolemia Familiare (FH) comprende i disordini a trasmissione semi-dominante o recessiva, precedentemente definiti come ipercolesterolemia autosomica dominante (ADH) e ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH). Indipendentemente del tipo di trasmissione, questi disordini sono caratterizzati da elevati livelli plasmatici di colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) fin dalla nascita, derivante da difetti nel meccanismo responsabile della rimozione epatica recettore-mediata delle LDL plasmatiche (1-4).

I geni coinvolti nell'ADH includono:

- 1) *LDLR* che codifica per il recettore LDL (LDLR) (ADH-1).
- 2) *APOB*, che codifica per l'apolipoproteina B-100 (apoB-100), il principale componente proteico delle LDL, responsabile del legame delle particelle LDL con LDLR (ADH-2).
- 3) *PCSK9*, che codifica per la Proproteina Convertasi Subtilisina/Kexina Tipo 9 (PCSK9),

una proteina che promuove la degradazione intracellulare del LDLR (ADH-3). L'ADH è causata da varianti con perdita di funzione (LOF) dei geni *LDLR* e *APOB* o da varianti con guadagno di funzione (GOF) del gene *PCSK9* (Tabella 1 e Figura 1) (1, 5).

L'ARH è dovuta a varianti LOF del gene *LDLRAP1* che codifica per la proteina adattatrice tipo 1 del recettore LDL, coinvolta nel reclutamento del LDLR nelle fossette rivestite di clatrina sulla membrana cellulare degli epatociti e la sua internalizzazione cellulare (Tabella 1 e Figura 1) (6).

La complessità molecolare dell'FH deriva dal fatto che le varianti causative nei geni candidati può essere presente in 1 allele (genotipo eterozigote) o in 2 alleli (genotipo omozigote). Inoltre, il genotipo omozigote può coinvolgere un solo gene candidato (forma monogenica) o due diversi geni candidati (forma digenica).

La caratterizzazione molecolare di un gran numero di pazienti con ADH ha dimostrato che più del 90% di essi hanno una variante LOF del gene *LDLR*. Più di 2500 varianti di questo gene

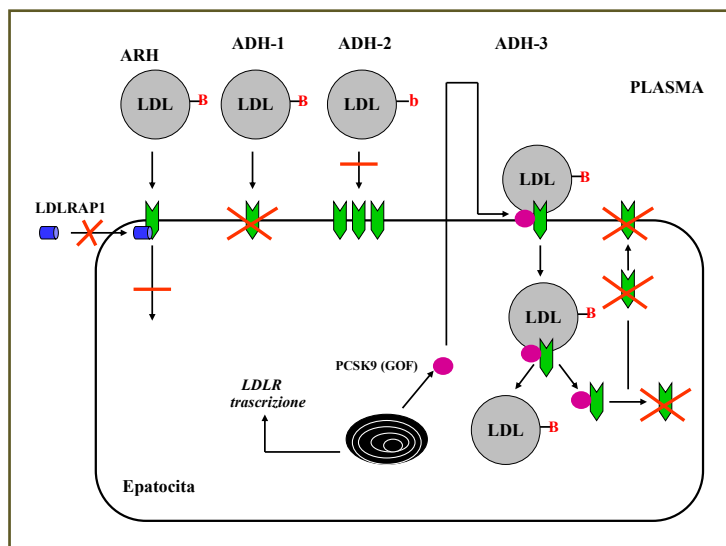


Figura 1

Effetto delle varianti patogeneiche dei principali geni candidati nella ipercolesterolemia autosomica dominante (ADH) e nell'ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH).

L'ADH-1 è dovuta a varianti con perdita di funzione del gene *LDLR* che riducono/aboliscono l'attività del recettore LDL (*LDLR*). L'ADH-2 è dovuta a varianti con perdita di funzione del gene *APOB* che riducono il legame delle LDL al *LDLR*. L'ADH-3 è dovuta a varianti con guadagno di funzione (GOF) del gene *PCSK9* che aumentano la capacità di *PCSK9* di indurre la degradazione lisosomiale del *LDLR* internalizzato. ARH è dovuta a varianti con perdita di funzione del gene *LDLRAP1* che riducono/aboliscono l'attività di una proteina adattatrice coinvolta nel posizionamento del *LDLR* sulle fossette rivestite della membrana plasmatica.

sono state riportate nelle banche dati disponibili. Varianti LOF del gene *APOB*, che bloccano il legame delle LDL con *LDLR*, sono state riscontrate nel 3-8% dei pazienti con FH. Meno dell'1% dei pazienti è portatore di una variante GOF del gene *PCSK9*, con conseguente aumento della degradazione lisosomiale del *LDLR* e un difetto nella cattura epatica delle LDL plasmatiche mediata dal recettore (1, 5). Diverse varianti LOF patogeneiche del gene

LDLRAP1 sono state riscontrate nei rari pazienti con ARH (6, 7).

Esistono altri disordini genetici del metabolismo del colesterolo che imitano il fenotipo FH come: la Sitosterolemia (varianti dei geni *ABCG5* o *ABCG8*) (8-10) e il Deficit di lipasi acida lisosomiale (varianti del gene *LIPA*) disordini caratterizzati da difetti del metabolismo del colesterolo non primariamente correlati alla funzione del *LDLR* (11). Solo pochi pazienti

Tabella 1 - Geni associati a cause monogeniche di elevati livelli plasmatici di LDL colesterolo.

	Geni	Cr.	Varianti Patogeneiche	Tipo di Variante	Modalità di Trasmissione	Prevalenza di varianti geniche nei pazienti FH
FH Classica	<i>LDLR</i>	19p13.2	> 2500	LOF	AD (ADH-1)	92-94%
	<i>APOB</i>	2p24.1	~ 16	LOF	AD (ADH-2)	<5%
	<i>PCSK9</i>	1p32.3	~ 32	GOF	AD (ADH-3)	<0.5%
	<i>LDLRAP1</i>	1p36.11	~ 25	LOF	AR (ARH)	<1%
FH Fenocopie	<i>APOE</i>	19q13.32	2	LOF	AD	<<<0.1%
	<i>ABCG5</i>	2p21	~ 45	LOF	AR (Sitosterolemia)	<<<1%
	<i>ABCG8</i>	2p21	~ 60	LOF	AR (Sitosterolemia)	<<1%
	<i>LIPA</i>	10q23.31	~ 100	LOF	AR (Deficit di Lipasi Acida Lisosomiale)	<1%

Cr: cromosoma, AD: autosomico dominante, ADH: ipercolesterolemia autosomica dominante, AR: autosomico recessivo; ARH: ipercolesterolemia autosomica recessiva, LOF: perdita di funzione, GOF: guadagno di funzione.

sono affetti da queste condizioni in quanto il fenotipo lipidico è presente solo negli omozigoti. Recentemente, pazienti con fenotipo FH-simile con trasmissione dominante sono stati trovati portatori di due varianti LOF estremamente rare del gene *APOE* (12, 13).

Infine, va sottolineato che una grande percentuale di soggetti adulti affetta da ipercolesterolemia primitiva non ha una alterazione facilmente identificabile nei geni candidati noti (soggetti designati con fenotipo positivo/genotipo negativo) (1, 5). È stato segnalato che una percentuale variabile di questi soggetti ha ereditato una combinazione di varianti genetiche comuni che aumentano il colesterolo LDL (ereditarietà poligenica) il cui effetto additivo risulterebbe in una “fenocopia” di FH (14-16).

Un'altra condizione genetica di ipercolesterolemia può essere correlata all'aumento della lipoproteina (a) (Lp(a)), una particella di dimensioni analoghe alle LDL legata covalentemente alla glicoproteina apo(a) (17-19).

Epidemiologia dell'ipercolesterolemia familiare

Storicamente, la prevalenza dell'FH eterozigote (HeFH) era considerata pari a 1 persona su 500, così come derivato matematicamente dalla prevalenza della più rara forma omozigote di FH rilevata nella popolazione di Londra (20). Negli ultimi dieci anni questa stima è stata ridefinita principalmente grazie agli studi sulla popolazione danese che hanno indicato che la prevalenza di FH era più elevata di quanto si pensasse in precedenza (21, 22). Successivamente, questi risultati sono stati confermati in altre popolazioni e ampie meta-analisi hanno determinato che la prevalenza globale di HeFH è 1 su circa 250-300 nella maggior parte delle popolazioni (23-25).

I dati sulla prevalenza in Italia sono scarsi, principalmente a causa della mancanza in Italia di programmi di screening sistematici nella popolazione generale. Alcune esperienze locali,

rispettivamente utilizzando un cut-off di LDL-C ≥ 190 mg/dl o i criteri Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), hanno riportato stime che vanno dall'1,46% allo 0,18% nella popolazione generale (26-28) e dal 2,3% al 3,5% tra i pazienti trattati con statine (26, 29).

Le meta-analisi mostrano chiaramente come questa prevalenza sia più alta nei sottogruppi di soggetti con ASCVD prematura. Infatti, uno studio recente ha dimostrato che la prevalenza di HeFH è 20 volte maggiore tra i soggetti affetti da ASCVD prematura e 23 volte più elevata tra quelli con ipercolesterolemia grave (25). Di conseguenza, i dati dello studio POSTER su pazienti con ASCVD recente o sottoposti a procedure di rivascolarizzazione (30) e del registro START su pazienti con malattia coronarica stabile (CAD) hanno riportato una prevalenza di 1 su 20-40 (31).

Anche la prevalenza nella popolazione pediatrica è scarsamente documentata. Stime da meta-analisi sono paragonabili a quelle riscontrate negli adulti (0,28%-0,36%) (23). Esperienze derivate da alcuni programmi di screening sistematici riportano una prevalenza dello 0,1-0,3% (32, 33). Un'esperienza italiana di un programma di screening ha suggerito che il 17,2% di una coorte di bambini ipercolesterolemici non relati (TC $>90^{\circ}$ percentile), sulla base del fenotipo familiare, avrebbe potuto essere classificato come probabile HeFH, con conferma genetica ottenuta in circa la metà di questi bambini (34).

La forma omozigote di FH (HoFH), d'altro canto è molto più rara. Stime nella popolazione italiana hanno suggerito una prevalenza compresa tra 1:350.000 e 1:450.000 (8, 35). In Italia, è stata trovata una elevata prevalenza, circa 1:40.000, dell'ARH nell'isola di Sardegna (36), probabilmente causata da una combinazione di deriva genetica, consanguineità e isolamento geografico (37).

Le meta-analisi mostrano anche un'elevata variabilità delle stime di prevalenza, in parte dovuta alla differenza di localizzazione geografica ed etnica delle popolazioni incluse, ma per

lo più legata al criterio di definizione della malattia, che può essere diagnosticata su base clinica o genetica. Poiché la presenza di una variante patogenica è stata descritta nel 30-80% degli individui clinicamente diagnosticati (38) e poiché la conoscenza delle basi genetiche della malattia è ancora in evoluzione (39), non è sorprendente che le stime della prevalenza di HeFH nella popolazione generale variano dallo 0,12% all'1,2% (prevalenza complessiva aggregata 0,40%) (24).

Epidemiologia dell'FH

La FH non è una malattia rara. È importante che medici, pediatri e specialisti siano consapevoli che l'HeFH si può riscontrare in:

- 1 su ~250-300 soggetti adulti
- 1 su 20-40 pazienti adulti con ipercolesterolemia (LDL-C >5,0 mmol/L, > 190 mg/dL) o con coronaropatia
- 1 su 6 pazienti pediatriche con ipercolesterolemia (colesterolo totale > 90° percentile, 4,9 mmol/L, 190 mg/dL)

In Italia, l'FH presenta un background genetico altamente eterogeneo. Tuttavia, diverse varianti patogeniche sono ricorrente in pazienti non relati, portando all'identificazione di più di dieci cluster LDLR, come ad esempio quello rappresentato dai portatori della variante c.1646G>A, p.(G549D) (FH Palermo-1), comprendente 78 famiglie distribuite prevalentemente nelle regioni meridionali dell'Italia continentale e in Sicilia; la variante c.662A>G, p.(D221G) (FH Padova-1), che include 97 famiglie apparentemente non relate per lo più distribuite nelle zone nord-orientali dell'Italia; la variante c.1415_1418dupACAT, p.(Q474Hfs*63) (FH Savona-1), comprendente 52 famiglie della regione Liguria (40); la variante c.1775G>A, p.(G592E) (FH Foggia-1), descritta in 40 famiglie del Sud Italia (41); la variante c.2312-3C>A, p.(A771_I796del) (FH Napoli-8), descritta in 39 famiglie della regione Campania (42).

Modalità di screening di FH

Nell'HeFH e HoFH, l'esposizione a livelli di LDL-C alti e molto alti inizia rispettivamente alla nascita ed i medici possono calcolare per ciascun paziente con FH il carico di LDL-C (anni di esposizione moltiplicati per il valore medio di LDL-C) (43). Le conseguenze cliniche di un carico di LDL-C così elevato sono:

- 1) l'accelerazione dell'aterogenesi e l'anticipazione degli eventi clinici cardiovascolari rispetto ai soggetti non-FH;
- 2) la necessità di identificare i pazienti FH, in particolare i bambini FH, per iniziare il più presto possibile, gli interventi terapeutici (44).

L'efficacia della prevenzione cardiovascolare nei soggetti affetti da FH dipende strettamente dalla tempistica della diagnosi: quanto prima viene diagnosticata al paziente, tanto prima è possibile iniziare il trattamento e migliore è la prognosi clinica. Per questo motivo sono stati proposti e implementati diversi approcci di screening (45, 46). Il più semplice ed il meno costoso (47), è lo screening a cascata, ovvero l'indagine sui parenti di primo grado di una persona con diagnosi di FH, soprattutto quando la diagnosi è confermata dai test genetici. Questo approccio gioca un ruolo fondamentale soprattutto in età pediatrica, poiché in questa fascia di età le caratteristiche cliniche della malattia sono spesso ancora scarsamente manifeste (48). Nella maggior parte dei casi, i soggetti FH vengono identificati attraverso uno screening opportunistico, spesso iniziando con il riscontro di valori elevati di colesterolo o in seguito allo sviluppo di un evento cardiovascolare in età precoce, soprattutto se accompagnato da una storia familiare di ipercolesterolemia o di eventi cardiovascolari. Il principale limite di questo approccio è la stretta dipendenza dalla sensibilità e consapevolezza del clinico, che si tratti di medico di medicina generale, pediatra, endocrinologo, cardiologo o altri (49, 50). I sistemi elettronici

di estrazione dati e i sistemi di allerta clinica, integrati nei sistemi informativi sanitari digitali, potrebbero essere utili nell'identificazione dei casi indice (26). Infine, un approccio possibile è lo screening sistematico in età prescolare o scolare. Questo approccio è sicuramente più dispendioso, ma è stato dimostrato essere economicamente vantaggioso (51), come confermato dall'esempio della Slovenia in Europa (52).

I risultati dell'implementazione di diverse strategie in diversi paesi suggeriscono che la combinazione di diversi approcci è probabilmente il modo più efficace per migliorare la diagnosi di FH. Tuttavia, le modalità di screening devono essere adattate per soddisfare i diversi contesti economici, sociali e sanitari.

Diagnosi molecolare dei pazienti FH

Analisi molecolare

Nonostante la diagnosi clinica possa identificare i pazienti con FH consentendo un trattamento immediato, la diagnosi molecolare è obbligatoria per:

- 1) confermare la diagnosi;
- 2) definire lo stato genetico;
- 3) avviare lo screening a cascata.

Il sequenziamento di nuova generazione

(NGS) ha migliorato l'analisi genetica dei pazienti con FH consentendo l'analisi di più geni contemporaneamente. Sono possibili due approcci NGS: uno basato su un pannello di geni specifici per FH e un altro basato sul sequenziamento dell'esoma che consente la sequenza delle regioni codificanti di tutti i geni concentrando l'analisi delle varianti sui geni causativi (53). NGS dovrebbe essere impostato in modo tale da consentire anche l'identificazione di varianti del numero di copie (CNV) almeno nel gene *LDLR* anche se in casi molto rari, le CNV negli altri geni causativi possono essere la causa patologica dell'FH, come dimostrato nel caso della duplicazione dell'intero gene *PCSK9* (54). L'analisi genetica dell'FH e le limitazioni metodologiche sono riportate nella *Figura 2*.

A causa della parziale sovrapposizione fenotipica tra HeFH e HoFH, lo stato genetico dei pazienti dovrebbe essere accuratamente definito dallo stato delle varianti come segue:

- 1) in caso di presenza di 2 varianti diverse nello stesso gene, dovrebbe essere eseguita l'analisi della segregazione delle varianti per determinare se le 2 varianti sono presenti sullo stesso allele (variante eterozigote) o su alleli diversi (bialleliche noto anche come "varianti etero-composte");

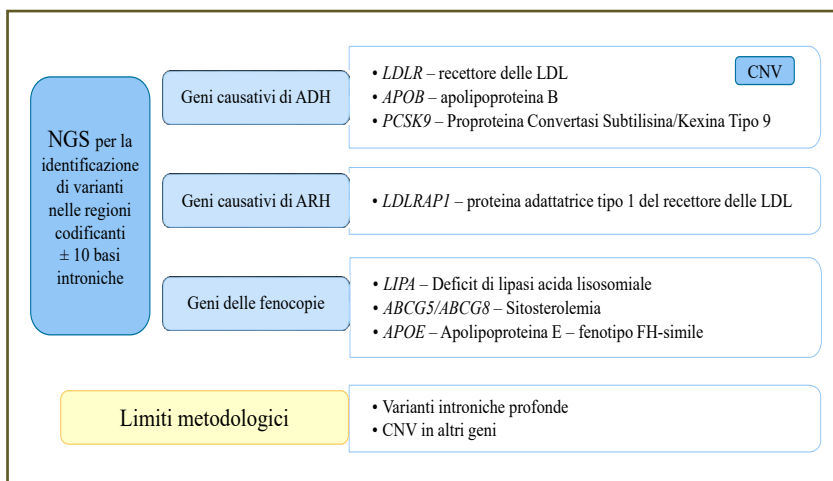


Figura 2

Geni e approccio analitico per lo screening genetico dell'FH. Il sequenziamento di nuova generazione (NGS) dovrebbe essere impostato per rilevare piccole varianti nella regione codificante e nelle giunzioni esone-introne (almeno 10 basi introniche) dei geni indicati e nelle varianti del numero di copie (CNV) almeno del gene *LDLR*. La CNV del gene *LDLR* potrebbe eventualmente essere valutata mediante MLPA (Multiplex ligation dependent probe amplification). (*ADH*, Ipercolesterolemia autosomica dominante; *ARH*, ipercolesterolemia autosomica recessiva).

2) in caso di riscontro di 2 copie di una stessa variante (HoFH “vero” o “semplice”), lo status di omozigote non può essere stabilito direttamente; in effetti, dovrebbe essere verificata l’assenza di CNV compresa nella regione della variante per escludere un possibile stato di omizigote/eterozigote composto. Se ciò non è possibile con i metodi utilizzati, dovrebbe essere eseguito uno studio di segregazione per verificare che la variante sia presente in entrambi i genitori del paziente.

Il punteggio poligenico per il colesterolo LDL elevato deve essere calcolato nei pazienti senza varianti rare nei geni candidati perché potrebbe rappresentare una base genetica dell’ipercolesterolemia in un gran numero di pazienti (55).

Valutazione della patogenicità

Una valutazione accurata della patogenicità è obbligatoria per definire correttamente il genotipo del paziente al fine di attribuire la patogenicità della variante solo in caso di evidenze scientifiche. Bisognerebbe valutare le varianti secondo le linee guida dell’American College of Medical Genetics (ACMG) considerando i suggerimenti specifici per l’FH come proposto da Chora et al. (56). Il consorzio ClinGen

ha inoltre migliorato la valutazione di patogenicità delle varianti del LDLR (57). Ad esempio, l’assegnazione di patogenicità relativa alla presenza di varianti nei database non si basa solo sull’assenza della variante, ma anche sulla sua presenza con una bassa frequenza, a causa dell’alta frequenza di FH.

I database contenenti varianti patologiche (HGMD professional, ClinVar e LOVD) con relativa evidenza scientifica (studi funzionali specifici, cosegregazione della variante con il fenotipo, ecc.) devono essere consultati al fine di formulare una corretta valutazione. Recentemente, è stato creato un database di varianti del gene *LDLR* con attribuzione di patogenicità approvata dal gruppo di esperti ClinGen FH Variant Curation; tutte le varianti incluse sono state riviste dagli esperti e contrassegnate come approvate dalla FDA (https://www.clinicalgenome.org/affiliation/50004/#heading_documents).

Referto genetico

I referti genetici dovrebbero indicare chiaramente la metodologia utilizzata, i risultati ottenuti ed i commenti specifici su ogni singolo caso. La *tabella 2* elenca gli aspetti principali di cui tenere conto nella stesura del referto genetico di un paziente con FH.

Tabella 2 - Aspetti rilevanti per la diagnosi del paziente da evidenziare nel referto genetico.

Sezione	Note	Potenziali implicazioni per medici/laboratori
Metodi	La metodologia utilizzata dovrebbe essere descritta al fine di dedurre i limiti della procedura, ad esempio geni non analizzati, bassa copertura che impedisce il rilevamento di CNV, ecc. I limiti del metodo dovrebbero essere specificati anche nel referto genetico.	Permette di stabilire se è opportuno estendere lo screening genetico.
Risultati	Le varianti genetiche devono essere riportate secondo l’attuale nomenclatura ufficiale della Human Genome Variation Society (HGVS - http://varnomen.hgvs.org/).	Permette di identificare correttamente la variante per lo screening a cascata e per l’analisi delle varianti nei database.
	La valutazione della patogenicità dovrebbe essere riportata per comprendere il ruolo della variante nello sviluppo della malattia.	Permette di definire correttamente lo stato genetico del paziente.

Continua >>>

>>> Continua

Sezione	Note	Potenziali implicazioni per medici/laboratoristi
Risultati	La variante di significato incerto (VUS) dovrebbe essere segnalata poiché diverse varianti sono classificate come VUS a causa della mancanza di prove e studi futuri potrebbero rivelarne la patogenicità.	I pazienti con VUS potrebbero essere facilmente riclassificati come pazienti con varianti patogeniche.
	In caso di identificazione di due varianti diverse, se non è stato effettuato alcuno studio di cosegregazione, una considerazione precauzionale dovrà segnalare che le varianti identificate potrebbero essere presenti sia sullo stesso allele che su due alleli diversi, impedendo la corretta definizione del genotipo HeFH o HoFH.	Permette di definire correttamente il genotipo del paziente come HeFH o HoFH.
	In caso di identificazione di una variante allo stato omozigote, se il metodo non ha consentito di verificare l'assenza di CNV o se non è stato eseguito alcuno studio di cosegregazione, una considerazione precauzionale dovrà riportare che il paziente potrebbe essere sia omozigote che eterozigote composto a causa di un eventuale CNV presente nella regione della variante.	L'identificazione di un allele con una delezione è importante per eseguire lo screening a cascata.
Conclusioni / commenti aggiuntivi	In caso di rilevamento di una variante patogena, si dovrebbe raccomandare lo screening dei familiari del paziente. In caso di varianti bialleliche (stato omozigote o eterozigote composto), dovrebbe essere chiaramente indicato che tutti i figli del paziente saranno HeFH obbligati.	Il referto genetico può indurre il paziente o il medico del paziente a eseguire l'analisi molecolare dei familiari, identificando così ulteriori pazienti con FH.
	In caso di pazienti senza varianti patogeniche, il referto deve indicare chiaramente che potrebbero essere presenti ulteriori varianti causative in relazione ai limiti del metodo utilizzato.	Permette di stabilire se è opportuno estendere lo screening genetico.

Correlazioni genotipo-fenotipo

L'identificazione di una variante patogena aiuta a stimare la valutazione del rischio cardiovascolare in quanto tra i pazienti con lo stesso livello di LDL-C, il rischio cardiovascolare è risultato più elevato nei portatori di una variante patogena rispetto ai non portatori (58). L'identificazione del tipo di variante e la corretta definizione dello stato genetico (HeFH o HoFH) può anche migliorare la stratificazione del rischio. I diversi aspetti della genetica FH e della loro correlazione con il fenotipo sono riportati nella *tabella 3* (40-41, 58, 60-66, 70).

Diagnosi clinica dell'ipercolesterolemia familiare

Esistono diversi criteri diagnostici clinici per definire la probabilità che un dato soggetto sia

affetto da FH. In particolare, devono essere considerati fondamentali per la diagnosi l'età in cui vengono rilevati per la prima volta elevati livelli di LDL-C (>5,0 mmol/L negli adulti e >3,5 mmol/L nei bambini; >190 mg/dL e >135 mg/dL rispettivamente), la presenza di xantomi tendinei, manifestazioni di ASCVD prematuro e una storia familiare positiva (1). Tutte le informazioni della storia clinica sono utili per costruire un punteggio (es. punteggio DLCN), che fornisce una panoramica della condizione di rischio cardiovascolare del paziente. Altri indici diagnostici possono essere utilizzati per la diagnosi clinica di FH oltre ai criteri DLCN, il sistema Simon Broome (67), e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (68). Secondo le linee guida ESC/EAS del 2019 per la gestione delle dislipidemie (63), è consigliato l'uso del punteggio DLCN per la diagnosi clinica di FH. I pazienti

Tabella 3 - Caratteristiche della genetica FH che influiscono sulla diagnosi e sulla gestione dei pazienti FH.

Correlazioni genotipo-fenotipo	Conseguenze cliniche
La presenza di una variante patogena: 1) conferisce un aumento del rischio cardiovascolare (58,70); 2) è associato a livelli di LDL-C più elevati negli adulti e nei bambini (60-62).	I pazienti con una variante causativa di FH dovrebbero essere considerati ad alto rischio cardiovascolare secondo le linee guida EAS (63).
I pazienti con 2 varianti patologiche (HoFH) mostrano un fenotipo più grave rispetto HeFH (60). Tuttavia, è possibile osservare una sovrapposizione dei livelli di LDL-C tra i pazienti con 2 varianti e i pazienti con una variante.	Basandosi solo sui livelli di LDL-C non è possibile effettuare una differenziazione precisa tra HeFH e HoFH. L'analisi molecolare consente di determinare lo stato genetico, consentendo di identificare gli HoFH che necessitano di terapie più aggressive.
Tra i diversi tipi di varianti, i pazienti con varianti nulle mostrano un fenotipo più grave rispetto ai pazienti con alleli difettosi. In alcuni casi, i pazienti HeFH con un allele nullo mostrano un fenotipo simile ai pazienti HoFH (58).	L'identificazione della variante causativa e del grado di compromissione proteica associata consente una valutazione prognostica del rischio cardiovascolare del paziente.
I pazienti con varianti patologiche nel gene LDLR mostrano un fenotipo più grave rispetto ai pazienti con varianti patologiche in altri geni (62).	
I pazienti con varianti causative dell'FH (FH monogenica) ed eterozigoti per varianti nei geni della fenocopia di FH (FH oligogenica) mostrano un fenotipo più grave rispetto all'FH monogenica (64).	La ricerca di varianti nelle fenocopie FH può aiutare a identificare i pazienti predisposti a sviluppare un'ipercolesterolemia più grave rispetto ai pazienti FH monogenici.
È stata osservata un'ampia variabilità dei fenotipi tra i pazienti che condividevano la stessa variante o lo stesso tipo di variante (41,60).	La presenza di una variante potrebbe portare a diversi livelli di LDL-C tra i pazienti che condividono la stessa variante nella famiglia.
È stata osservata una penetranza incompleta tra HeFH portatori di varianti APOB funzionalmente dimostrate essere causa di una diminuzione del legame delle LDL con LDLR (65).	All'interno di una famiglia, non tutti i membri con la stessa variante patogena del gene APOB svilupperanno ipercolesterolemia.
La presenza dell'effetto fondatore in specifiche aree geografiche porta ad un'elevata prevalenza di specifiche varianti genetiche, spiegando anche un'alta frequenza di FH (40, 66).	Esiste un'alta probabilità di FH geneticamente determinata in regioni con un effetto fondatore di varianti causative di FH; ciò implica la necessità di un approccio più ampio di screening molecolare.

con diagnosi clinica definitiva di FH necessitano di una terapia ipolipemizzante intensiva poiché elevati livelli di LDL-C sono la causa fondamentale di un aumento del rischio cardiovascolare a prescindere dalla diagnosi genetica.

È stato riportato che il 60-80% dei pazienti con FH clinicamente “definita” risultano essere positivi alla diagnosi molecolare, mentre nei pazienti con FH “probabile” solo il 21-44% risultano essere positivi. Inoltre, il livello di LDL-C è “cruciale”, poiché la probabilità di trovare una variante causativa nei geni candidati FH è maggiore in presenza di livelli plasmatici di LDL-C estremamente elevati (1). Va sottolineato che

un fenotipo FH come definito dai criteri della diagnostica clinica attualmente utilizzata (ad esempio DLCN o Simon Broome) può avere diverse cause genetiche (monogenico/digenico, poligenico o multifattoriale). Per tenere conto di questa eterogeneità è stato proposto l'utilizzo del termine “sindrome FH” (69).

Raccomandazioni per la diagnosi e la valutazione clinica della Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote

Valutazione clinica

Esistono diversi dati clinici che possono essere utili per sollevare il sospetto di FH. Sono

elencati nel RIQUADRO 2 e devono essere sempre parte dello screening clinico in un paziente con sospetta FH. Tuttavia, la presenza di altri importanti fattori di rischio cardiovascolare (diabete mellito, abitudine al fumo, ipertensione arteriosa) nonché l'esclusione delle iperlipidemie secondarie, devono essere presi in considerazione. In questo contesto, dovrebbero essere inclusi nel pannello lipidico di base di un paziente con FH i risultati biochimici di routine: il dosaggio di trigliceridi plasmatici (TG), di HDL-C, apoB e Lp(a).

Per definire meglio l'esposizione del paziente ad elevate concentrazioni di LDL-C è utile raccogliere informazioni sul grado di controllo dell'ipercolesterolemia negli ultimi anni in relazione agli interventi farmacologici ed ai cambiamenti nello stile di vita.

Ulteriori indagini dovrebbero coinvolgere i familiari del paziente per stabilire: i) i livelli di LDL-C; ii) la presenza di xantomi e di eventi cardiovascolari. L'età in cui si presentano le prime manifestazioni cliniche di malattie cardiovascolari dovrebbe essere registrata (RIQUADRO 2).

La presenza di xantomi dovrebbe essere ricercata sistematicamente nei pazienti con sospetta FH; anche il tipo di xantomi (tendini, cutanei planari o tuberosi) e la loro localizzazione (tendini di Achille, tendini estensori della mano, interdigitali, ginocchia, gomiti, altre sedi) devono essere descritti. Lo spessore del tendine di Achille deve essere valutato mediante palpazione, con la consapevolezza della disponibilità di sistemi ecografici, metodi molto sensibili per il rilevamento e utili per il follow-up dell'accumulo locale di colesterolo.

L'arco corneale è di interesse diagnostico nei pazienti più giovani, mentre in età avanzata (>70 anni) rappresenta un reperto clinico aspecifico, non necessariamente associato a ipercolesterolemia (RIQUADRO 2). La misurazione della pressione arteriosa dovrebbe essere necessariamente parte della valutazione cardiovascolare del paziente con FH. È necessario ese-

guire un elettrocardiogramma standard (ECG) per rilevare segni di sospetta ischemia miocardica, sebbene ci si aspetti che un ECG da sforzo sia più sensibile per rilevare l'ischemia. L'ecografia carotidea è diventata molto popolare a causa della sua non invasività, del costo relativamente basso e del riconosciuto potere predittivo per gli eventi cardiovascolari. È possibile eseguire la scansione carotidea bilaterale secondo una procedura standardizzata, che consente la misurazione dell'ispessimento intima-media delle arterie carotidi comuni (CIMT), biforcazione e arterie carotidi interne. L'identificazione di placche carotidiche (aree di ispessimento localizzato >2,0 mm, con perdita di parallelismo delle interfacce ultrasonografiche) è

Work-up clinico nei pazienti con FH

Storia clinica

- Livelli di LDL-C (pazienti e familiari di primo grado) – Età di rilevamento di livelli elevati di LDL-C e tempo di esposizione (pazienti)
- Storia di livelli di LDL-C elevati (pazienti) - Storia del trattamento farmacologico
- Fumo di sigaretta, Pressione arteriosa, Diabete mellito
- Esclusione dell'ipercolesterolemia secondaria – Biochimica di routine – TG, HDL-C, ApoB, Lp(a)
- Xantomi (tipologia, sedi, età di rilevazione) e arco corneale (pazienti e familiari)
- Malattia cardiovascolare clinica (IM, ictus, PVD, aneurisma aortico) – Età del primo evento
- Utilizzo dei criteri DLCN

Esame clinico

- Xantomi (tipo e sede) e arco corneale (età della prima rilevazione)
- Pressione arteriosa, ECG, Ecocardiografia, Ecografia carotidea (ispessimento della intima-media, placca)
- Indagini strumentali, su indicazione del cardiologo

ApoB: apolipoproteina B; ECG: elettrocardiogramma; HDL-C: HDL colesterolo; LDL-C: LDL colesterolo; Lp(a): lipoproteina (a); IM: infarto miocardico; PVD: malattia vascolare periferica; TG: trigliceridi.

critica. La presenza di calcificazione della placca suggerisce una placca relativamente stabile, mentre le placche eolucenti sono quelle più soggette a complicanze trombotiche. L'ecocardiografia fa parte della valutazione cardiologica del paziente FH. Le anomalie della valvola aortica sono più specificamente correlate alla ipercolesterolemia. In generale, l'estensione e la gravità del danno cardiovascolare sono direttamente correlate all'ipercolesterolemia (gravità e anni di esposizione) e alla tipologia della variante patogenica causativa: allele negativo (allele nullo) o allele con attività funzionale residua (allele difettoso) (vedi oltre) (70).

Gestione del paziente FH

I pazienti con FH dovrebbero sottoporsi ad almeno una visita all'anno, anche in assenza di segni clinici di malattia cardiovascolare. I pazienti FH sintomatici dovrebbero essere valutati e seguiti da un cardiologo clinico. La diagnosi precoce e il controllo clinico delle complicanze cardiovascolari implicano comunicazione e colloquio con un cardiologo, che darà consigli anche su tipologia e frequenza delle indagini strumentali.

Lo stile di vita (dieta, esercizio fisico, abitudine al fumo) deve essere monitorato. A questo proposito, il supporto non medico sarebbe di grande valore, se disponibile. La consulenza sullo stile di vita, comprendente il cambiamento delle abitudini alimentari e l'attuazione di attività fisica, dovrebbe essere avviata il prima possibile. I medici dovrebbero essere consapevoli che l'abbassamento del colesterolo LDL dovuto agli interventi dietetici finalizzati a ridurre l'apporto di acidi grassi saturi e ad aumentare l'assunzione di fibre solubili è relativamente modesta nei pazienti con HeFH. La restrizione calorica è utile per ridurre il peso corporeo e i livelli plasmatici dei trigliceridi. Prove a sostegno del ruolo della dieta Mediterranea nella FH è limitata, ma sembrano suggerire un effetto favorevole nel ridurre il colesterolo LDL e i livelli di proteina C reattiva e di apoB. Inol-

tre, se integrata con steroli vegetali la dieta Mediterranea può ridurre il colesterolo LDL soprattutto nei bambini FH (71, 72). Limitazioni nell'esercizio fisico e dell'attività lavorativa dovrebbe essere discusse con il paziente, considerando anche la questione dell'eventuale percorso riabilitativo. Durante le visite di follow-up, deve essere studiata la risposta al farmaco e i possibili effetti collaterali del trattamento dovrebbero essere identificati e quindi discussi con il paziente.

Raccomandazioni per la diagnosi e la valutazione clinica della Ipercolesterolemia Familiare Omozigote

Diagnosi di HoFH

La forma omozigote di FH è una malattia genetica rara caratterizzata da livelli estremamente elevati di LDL-C e la comparsa di ASCVD prematura molto precocemente nella vita. È causata da varianti patogeniche bi-alleliche (73) che alterano la funzione di proteine chiave nella via metabolica del LDLR (6).

Secondo il Consensus Panel 2023 sulla FH della European Atherosclerosis Society (EAS), la diagnosi di HoFH può essere fatta sulla base di criteri genetici o clinici (74). Il Panel ha suggerito che l'HoFH deve essere sospettata se i livelli di LDL-C non trattati sono >10 mmol/L (>~400 mg/dL), richiedendo una ulteriore valutazione, inclusa un'anamnesi medica e familiare dettagliata e/o test genetici. Dati pubblicati di recente hanno confermato che i livelli di LDL-C nei pazienti con HoFH possono sovrapporsi a quelli solitamente presenti in pazienti HeFH. In due studi, i pazienti con HoFH geneticamente confermata avevano livelli di LDL-C non trattato <12,9 mmol/L (<500 mg/dL) (75) con LDL-C compreso tra 4,4 e 27,2 mmol/L (da 170 a 1053 mg/dL). Tra i 125 pazienti omozigoti con ADH e 66 pazienti con ARH, caratterizzati in Italia (6), 56 ADH (45%) e 22 ARH (33%) non soddisfacevano i criteri diagnostici classici per l'HoFH. Inoltre, pazienti con HoFH geneticamente con-

fermata, trattati con agenti ipolipemizzanti tradizionali, possono presentare livelli di LDL-C in corso di trattamento <8 mmol/L (<300 mg/dL). Pertanto, la diagnosi di HoFH non dovrebbe essere esclusa basandosi esclusivamente sui livelli di LDL-C ma deve includere anche altri dati di supporto come la storia familiare, l'insorgenza precoce di ASCVD, la mancanza di risposta ai trattamenti per abbassare il colesterolo o evidenze genetico-molecolari.

Anche se non ci sono prove genetiche per la presenza di due varianti patogeniche, i soggetti con elevati livelli di LDL-C nell'intervallo di quelli presentati dai pazienti HoFH che mostrano xantomi tendinei e cutanei prima dei 10 anni, dovrebbero essere diagnosticati come HoFH. Vale la pena ricordare che gli xantomi sono presenti anche nella sitosterolemia (76), che può essere una fenocopia di HoFH così come nel deficit di lipasi acida lisosomiale, sebbene quest'ultimo disordine abbia altre caratteristiche cliniche differenti.

Tutti i pazienti con sospetta HoFH dovrebbero essere sottoposti a diagnosi molecolare, se disponibile. Questo è fondamentale per personalizzare la gestione terapeutica (vedi oltre) e lo screening a cascata per identificare ulteriori familiari con HoFH e HeFH.

Gestione clinica e proposta di screening per ASCVD in HoFH

Una volta sospettata una diagnosi di HoFH, è opportuno un consulto tra lo specialista dei lipidi e i pazienti che devono essere gestiti sotto la supervisione a lungo termine di un lipidologo. Alla diagnosi, ulteriori fattori di rischio cardiovascolare (ad esempio, pressione arteriosa, peso, dieta, esercizio fisico, fumo e consumo di alcol) dovrebbero essere valutati e riesaminati almeno due volte l'anno insieme alla valutazione della risposta al trattamento.

L'HoFH è caratterizzata da aterosclerosi accelerata, tipicamente localizzata alla radice aortica e negli osti delle coronarie, anche se altri vasi (arterie carotidi, aorta discendente, vasi

ileo-femorali e arterie renali) possono essere colpite (77, 78). Pertanto, tutti i pazienti HoFH, al momento della diagnosi, dovrebbero essere indirizzati alla valutazione della malattia coronarica e carotidea con indagini appropriate e complete (vedi oltre).

Molto recentemente, un ampio registro (HoFH International Clinical Collaborators -HICC) ha confermato che le manifestazioni più rilevanti di ASCVD o stenosi aortica alla diagnosi erano pari al 36% nei pazienti con HoFH. Inoltre, un terzo dei pazienti presentava una stenosi aortica sopra-valvolare che frequentemente aveva richiesto un intervento chirurgico. Questi risultati confermano la necessità di una diagnosi precoce e una tempestiva valutazione dell'ASCVD subclinica e conclamata in tutti i pazienti con HoFH, immediatamente dopo la diagnosi.

In primo luogo, nell'HoFH dovrebbero essere considerati test non invasivi per l'ischemia cardiaca asintomatica. Deve essere presa in considerazione l'angiografia coronarica con tomografia computerizzata (CTCA) ogni 5 anni o più frequentemente, se disponibile e clinicamente indicata. Tuttavia, è indicata l'angiografia coronarica invasiva in pazienti con sintomi clinici suggestivi di ischemia o disfunzione valvolare, o in presenza di segni di ischemia indicati da una valutazione cardiaca non invasiva. Sebbene l'ecocardiografia da stress possa non essere considerata il test di prima linea preferito (79), potrebbe essere utile quando il CTCA non è disponibile o non è possibile per motivi clinici. La valvola aortica e la radice aortica dovrebbero essere valutate mediante ecocardiografia sia alla presentazione che annualmente.

Diagnosi e gestione clinica in popolazioni speciali di FH

FH nelle donne fertili

È necessario affrontare tre questioni importanti per le donne con FH: a) contraccezione; b) gravidanza; c) allattamento al seno.

La contraccezione è raccomandata per le donne che assumono farmaci che abbassano il colesterolo LDL (ad eccezione di sequestranti degli acidi biliari) impiegati per il trattamento dell'FH a causa del loro potenziale effetto teratogeno (80). Tuttavia, i rischi e i benefici della contraccezione devono essere bilanciati individualmente. Il rischio trombotico associato ai metodi contraccettivi ormonali dovrebbe essere attentamente valutato e dovrebbero essere evitate le formulazioni combinate, in particolare quelle di terza generazione (81, 82). Quindi, sono raccomandati metodi contraccettivi non ormonali (vale a dire un dispositivo intrauterino non ormonale) o se questi non sono fattibili, si dovrebbero preferire i contraccettivi orali con il rischio trombotico più basso privilegiando contraccettivi a base di solo progesterone (80).

Per quanto riguarda la gravidanza, una consulenza preliminare deve essere considerata come un passaggio clinico cruciale sia per le donne HoFH che HeFH. Questa consulenza dovrebbe essere orientata ad aumentare la consapevolezza sui rischi e le aspettative di gravidanza, considerando anche gli effetti collaterali dei farmaci ipolipemizzanti. Inoltre, la consulenza per le donne con HoFH deve includere l'informazione che i loro figli avranno HeFH e, se il partner ha HeFH, il rischio per ogni neonato di nascere con HoFH è del 50%. A questo proposito, il partner di una donna FH dovrebbe sempre sottoporsi al test per la FH se è stato espresso il desiderio di una gravidanza. Per questi motivi, le donne FH dovrebbero essere informate che è necessario discutere della gravidanza per affrontarla a livello multidisciplinare con attento monitoraggio. In effetti, la gravidanza, in particolare nell'HoFH, è associata ad un ulteriore aumento del colesterolo LDL e le terapie ipolipemizzanti vengono solitamente interrotte con possibili ricadute sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. Se una donna FH sta pianificando di concepire, è in genere consigliabile di sospendere la terapia con statine ed ezetimibe da uno a tre mesi prima del concepimento (83).

L'atteggiamento terapeutico ipolipemizzante nei confronti delle donne FH in gravidanza deve tener conto di diversi fattori. In primo luogo, il medico dovrebbe valutare la gravità della FH e verificare la gravità e la presenza di una malattia cardiovascolare preesistente che potrebbe esacerbarsi durante la gravidanza. Un'altra considerazione nasce dal fatto che diverse evidenze hanno rassicurato sulla sicurezza delle statine in corso gravidanza (84). Una terapia a base di statine dovrebbe essere proposta a donne selezionate con HoFH o con HeFH grave durante la gravidanza (85, 86) principalmente in quelle donne con ASCVD accertata. La sospensione della terapia con statine durante la gravidanza dovrebbe essere presa in considerazione soprattutto per le donne FH che sono state trattate in modo ottimale nelle prime fasi della vita, con un'aderenza continua e prolungata alla terapia ipolipemizzante prima della gravidanza che potrebbe prevenire complicanze legate alla gravidanza come la sindrome coronarica acuta (80). A questo proposito, le donne HeFH potrebbero essere più facilmente idonee all'interruzione del trattamento rispetto alle donne HoFH in funzione delle caratteristiche fenotipiche meno gravi della malattia.

Nelle donne con HoFH, può essere considerata nel corso della gravidanza, l'aferesi delle lipoproteine (LA) come trattamento di scelta (85, 86). In considerazione dei noti cambiamenti della volemia durante la gravidanza, il gradiente di pressione attraverso la valvola aortica e la radice aortica deve essere valutato mediante ecocardiografia in tutte le donne HoFH nella fase pre-concepimento e monitorato durante la gravidanza.

Per quanto riguarda l'allattamento al seno, le terapie ipolipemizzanti, ad eccezione dei sequestranti degli acidi biliari, devono essere interrotte durante l'allattamento. Non esistono linee guida definitive sulla gestione delle donne FH durante l'allattamento al seno, sebbene sia possibile una strategia di gestione duplex:

mantenere l'allattamento al seno posticipando il trattamento per FH o riprendere la terapia ipolipemizzante rinunciando all'allattamento al seno.

In ogni caso è auspicabile che la decisione sia condivisa tra la donna e il medico.

FH nei bambini

Nella popolazione pediatrica, la diagnosi di FH si basa sui valori di laboratorio, sull'anamnesi familiare dei pazienti, e su criteri clinici e genetici (RIQUADRO 3). L'identificazione precoce dei bambini FH rappresenta un fattore cruciale per raggiungere un'aspettativa di vita normale, nonché per ridurre il rischio di eventi precoci e di mortalità (52, 87). Tuttavia, il riscontro di manifestazioni cliniche tipiche dell'FH rappresenta un problema critico nei giovani HeFH, a causa del limitato periodo di esposizione a livelli elevati di LDL-C, che porta a un ritardo del coinvolgimento cardiovascolare. In effetti, i principali parametri biochimici e clinici impiegati nella diagnosi del fenotipo, come livelli elevati di LDL-C o rilevamento di malattia coronarica prematura, xantomi tendinei e/o arco corneale, mostrano una scarsa utilità clinica nei bambini molto piccoli (88). Xantomi e arco corneale si osservano raramente durante l'infanzia, ad eccezione delle forme più gravi di HoFH. Inoltre, i livelli di LDL-C mostrano tipicamente fluttuazioni rilevanti, ostacolando così l'identificazione di cut-off specifici per una diagnosi tempestiva (88, 89). La diagnosi basata sui criteri DLCN non è stata validata nei bambini e negli adolescenti (90). In presenza di livelli elevati di LDL-C dovrebbero essere esclusi quelli dovuti a cause secondarie, tra cui ipotiroidismo, sindrome nefrosica, colestasi, obesità, anoressia nervosa o dislipidemia indotta da farmaci. Un modo per migliorare il basso tasso diagnostico dell'FH nella maggior parte delle popolazioni europee consiste nell'implementazione dello screening dell'FH durante l'infanzia. Lo screening pediatrico FH è stato riconosciuto dal portale della Commissione Europea

per le migliori pratiche per la salute pubblica come una delle migliori pratiche nella prevenzione delle malattie non trasmissibili. Le immagini di aumentato CIMT e anormale dilatazione flusso-mediata sono stati segnalati in pazienti giovani con HeFH, e diversi studi hanno documentato un miglioramento di questi marcatori preclinici di aterosclerosi in seguito al trattamento ipolipemizzante. La riduzione del livello di LDL-C è l'obiettivo principale della terapia per prevenire un peggioramento dell'ASCVD.

I pazienti pediatrici con FH dovrebbero essere incoraggiati a mantenere l'aderenza anche alle modifiche dello stile di vita dopo l'inizio del trattamento farmacologico. Una dieta sana ricca di verdure, frutta, cereali integrali, pesce e prodotti a basso contenuto di grassi, insieme ad un'attività fisica sistematica dovrebbero essere suggeriti.

I bambini e gli adolescenti affetti da HoFH dovrebbero ricevere una consulenza da un cardiologo pediatra per una valutazione clinica e strumentale del carico di aterosclerosi mediante imaging non invasivo, come ad esempio CTCA ed ecografia carotidea, nonché test da sforzo o imaging cardiaco funzionale, come indicato dal quadro clinico. Durante il follow-up di bambini e adolescenti FH in corso di trattamento possono essere utilizzate anche tecniche di imaging cardiaco e vascolare non invasive per valutare l'effetto del trattamento ipolipemizzante.

La diagnosi prenatale sui prelievi dei villi coriali è possibile, su specifica richiesta della famiglia, in quei casi in cui la mutazione causativa sia stata precedentemente identificata in entrambi i genitori allo stato eterozigote (91, 92).

Tecniche di imaging per la valutazione dell'aterosclerosi subclinica nei pazienti HeFH e HoFH.

I pazienti con FH presentano un rischio maggiore di ASCVD prematura (23, 93). Nei pazienti HoFH non trattati, lo sviluppo di

Quando sospettare l'FH nei bambini e cosa fare

- 1.1 Se un genitore ha una HeFH accertata, tutti i figli apparentemente sani del probando dovrebbero essere indirizzati ad uno screening adeguato ad accertare/escludere l'HeFH
- 1.2 In un bambino con ripetuti livelli anomali di LDL-C (>3,5 mmol/L; >135 mg/dL) dopo l'esclusione delle cause secondarie di ipercolesterolemia:
 - eseguire indagini cliniche e di laboratorio nei genitori
 - ricostruire la storia familiare,
 - prestare attenzione al raro scenario di una “mutazione de-novo” se i genitori sono negativi per la mutazione, o nel caso particolare del bambino adottato
- 1.3 Nei bambini con ripetuti livelli gravemente anomali di LDL-C (>10,3 mmol/L; >400 mg/dL) ed eventuale presenza di xantomatosi cutanea e/o tendinea:
 - sospettare la presenza di HoFH
 - analizzare il fenotipo biochimico nei genitori per confermare una trasmissione dominante (ADH) o trasmissione recessiva (ARH) o fenocopie (sitosterolemia o deficit di lipasi acida lisosomiale).
 - eseguire l'analisi genetica dei geni responsabili di ADH, ARH, sitosterolemia e deficit di lipasi acida lisosomiale.

ASCVD e/o malattia aortica (valvolare e sopra-valvolare) è di possibile riscontro già nella prima decade di vita (77). Infatti, è stato riportato che nei pazienti di età <16 anni, il 10% soffre di ASCVD clinica, il 40% presenta evidenze subcliniche di ASCVD e nel 40% malattia della valvola aortica (rigurgito o stenosi). Tra i 16 e i 30 anni, il 90% mostra ASCVD clinica. Eppure, uno studio sistematico del rapporto costo-efficacia delle tecniche di imaging cardiovascolare tradizionali e avanzate per rilevare l'ASCVD subclinica manca nei pazienti con HoFH o HeFH, e quindi le raccomandazioni possono essere formulate solo sulla base di un accordo consensuale. Stu-

di precedenti (77, 94) suggeriscono l'utilità dell'ecografia dello spessore medio-intimale carotideo, la quantificazione dei livelli di calcio nell'arteria coronaria (CAC) basata sulla tomografia computerizzata (CT)- e la valutazione dell'aterosclerosi nel sistema vascolare mediante risonanza magnetica in pazienti affetti da FH. Più recentemente, la CTCA è emersa come la modalità di imaging non invasiva più accurata per valutare aterosclerosi delle coronarie in pazienti sintomatici e asintomatici. È stato dimostrato che CAC è un marcatore surrogato per l'aterosclerosi, con il punteggio del calcio “punteggio Agatston” proporzionale al carico di placche aterosclerotiche e rischio cardiovascolare (93). Tuttavia, sono richiesti ulteriori studi prognostici per valutare il valore della TC cardiaca per quanto attiene la stratificazione dei soggetti che potrebbero avere un rischio basale superiore a quello della popolazione generale, come i pazienti con FH, e nessuna raccomandazione è riportata nelle attuali linee guida sull'uso di imaging avanzato non invasivo in pazienti FH asintomatici.

Le attuali linee guida classificano i pazienti HeFH senza altri fattori di rischio cardiovascolare come ad alto rischio di ASCVD e un valore target di LDL-C da raggiungere con la terapia <70 mg/dL. Pazienti con HeFH che hanno almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare o che hanno avuto un evento cardiovascolare o hanno aterosclerosi subclinica, sono a rischio cardiovascolare molto elevato e il valore target di LDL-C è <55 mg/dL (95, 96). Di conseguenza, il riscontro di aterosclerosi subclinica ha acquisito una maggiore rilevanza al fine di effettuare un'accurata stratificazione del rischio ASCVD e di guidare la terapia, e dovrebbe essere considerato soprattutto nei pazienti HeFH asintomatici con una storia familiare di ASCVD prematura.

In conclusione, i pazienti con HoFH dovrebbero essere investigati al momento della diagnosi, anche se asintomatici, per rilevare ASCVD, malattia valvolare aortica e stenosi

aortica sopra-valvolare utilizzando CTCA ed ecocardiografia, mentre test funzionali (es. tecniche di imaging da stress) o preferibilmente tecniche CTCA anatomiche dovrebbero essere prese in considerazione per valutare l'ASCVD in pazienti con HeFH. Una Angiografia Coronarica (CT) iniziale è raccomandata per HoFH come suggerito nelle recenti linee guida EAS (74).

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare

Trattamento farmacologico dell'HeFH.

Lo scopo della terapia farmacologica dell'HeFH è quello di abbassare i livelli di LDL-C per diminuire il rischio cardiovascolare. Maggiore è la riduzione assoluta di LDL-C, maggiore è la riduzione del rischio cardiovascolare (97). Gli obiettivi del trattamento dovrebbero essere identificati dopo la valutazione del rischio totale di ASCVD.

Come indicato sopra, i pazienti con HeFH e ASCVD o con un altro fattore di rischio maggiore vengono classificati a rischio molto elevato ed è raccomandata una riduzione di LDL-C >50% rispetto ai valori basali e un target di LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL); se il paziente ha manifestato un secondo evento vascolare entro 2 anni, si raccomanda un target di LDL-C <1,0

mmol/L (<40 mg/dL). Pazienti con HeFH senza ASCVD nota e senza altri fattori di rischio sono classificati come ad alto rischio e si raccomanda una riduzione di LDL-C >50% rispetto ai valori basali e un target di LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) (63).

I farmaci per abbassare il colesterolo devono essere assunti regolarmente e iniziati il prima possibile dopo la diagnosi di HeFH.

Le statine, oltre alle modifiche della dieta e dello stile di vita, sono i farmaci di prima scelta.

Altri farmaci includono ezetimibe, acido bempedoico, inibitori di PCSK9, sequestranti degli acidi biliari e inclisiran. La riduzione media del colesterolo LDL varia da \approx 30% con statine a intensità moderata al \approx 50% con statine ad alta intensità e \approx 85% con terapia di associazione con inibitore di PCSK9 associato a statine ad alta intensità più ezetimibe (Tabella 4). L'intensità della terapia dovrebbe essere stabilita al fine di raggiungere la riduzione raccomandata del colesterolo LDL in base al rischio stimato di ASCVD del paziente.

Il trattamento deve essere iniziato con una terapia con statine ad alta intensità (atorvastatina 40/80 mg, rosuvastatina 20/40mg). Nella maggior parte dei casi le statine dovrebbero essere assunte in combinazione con ezetimibe (98). Inibitori di PCSK9 (alirocumab (99) ed evolocumab (100)), assunti per via sottocuta-

Tabella 4 - Percentuale di riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL indotta da diversi trattamenti ipocolesterolemizzanti.

Trattamento farmacologico	% di riduzione di LDL-C
Statine di moderata intensità (atorvastatina 10-20 mg; rosuvastatina 5-10 mg; simvastatina 20-40 mg; pravastatina 40-80 mg)	30%
Statine ad alta intensità (atorvastatina 40-80 mg; rosuvastatina 20-40 mg)	50%
Statine ad alta intensità + ezetimibe 10 mg	65%
Inibitori di PCSK9 (alirocumab, evolocumab, sottocute ogni due settimane)	60%
Statine ad alta intensità + Inibitori di PCSK9	75%
Statine ad alta intensità + Inibitori di PCSK9 + ezetimibe 10 mg	80%
Acido bempedoico 180 mg	20%
Acido bempedoico 180 mg + ezetimibe 10 mg	40%

nea ogni due settimane e inclisiran (101) assunto ogni sei mesi, sono raccomandati nei pazienti con HeFH a rischio molto elevato quando l'obiettivo del trattamento non è stato raggiunto con la massima statina tollerata più ezetimibe (RIQUADRO 4). Inibitori di PCSK9 sono raccomandati anche nei pazienti che non tollerano le statine.

L'acido bempedoico è un nuovo farmaco non statinico che inibisce la biosintesi del colesterolo nella stessa via delle statine (102). Viene somministrato come profarmaco e viene convertito in farmaco attivo solo nel fegato e non nei muscoli. L'acido bempedoico, da solo o in combinazione con ezetimibe e inibitori di PCSK9, può rappresentare una valida alternativa nei pazienti intolleranti alle statine.

I sequestranti degli acidi biliari (colestiramina (103) e colesevelam) possono essere utilizzati come agenti di terza linea nei pazienti non a target per LDL-C e in quelli con intolleranza alle statine. Tuttavia, son mal tollerati e hanno un'efficacia limitata sulla riduzione di LDL-C (104).

Inclisiran, un piccolo interfering RNA che riduce l'espressione intraepatica di PCSK9, è ora disponibile per il trattamento di pazienti non a target per LDL-C (105). Dopo una dose iniziale, il farmaco viene somministrato nuovamente per via sottocutanea dopo tre mesi, e poi due volte l'anno.

Il trattamento con statine ad alta intensità può essere associato a diversi effetti collaterali. In particolare, quelli più comunemente riportati sono gli eventi avversi muscolari (mialgie, debolezza muscolare, miosite). Tuttavia, la maggior parte dei pazienti intolleranti alle statine può tollerarle se riprese in un secondo momento e possibilmente con una statina differente da quella usata in precedenza (106). I veri pazienti intolleranti alle statine possono essere gestiti con terapie alternative compresi l'acido bempedoico e gli inibitori di PCSK9.

Il trattamento per abbassare il colesterolo deve essere attentamente monitorato per mi-

gliorare la compliance. Dati gli elevati livelli plasmatici di LDL-C al basale, pochi pazienti raggiungono il target di LDL-C (107). Paziente e medico dovrebbero rivalutare regolarmente la tolleranza ai farmaci e condividere i benefici del trattamento e del piano terapeutico.

Aspetti salienti del trattamento ipolipemizzante dell'HeFH

1. Valutare il rischio totale di ASCVD (alto o molto alto)
2. Identificare gli obiettivi del trattamento per il colesterolo LDL (<70 /<55 /<40 mg/dL e riduzione del 50%)
3. Condividere con il paziente gli obiettivi, i benefici e i possibili effetti collaterali della terapia e coinvolgerlo nel processo decisionale terapeutico
4. Incoraggiare uno stile di vita sano (alimentazione sana, cessazione del fumo, attività fisica)
5. Iniziare la terapia con statine ad alta intensità (atorvastatina 40/80 mg o rosuvastatina 20/40 mg) più ezetimibe 10 mg
6. Aggiungere l'inibitore di PCSK9 (alirocumab o evolocumab assunto per via sottocutanea ogni due settimane) se l'obiettivo del trattamento non viene raggiunto con la dose massima tollerata di statina più ezetimibe
7. Rivalutare regolarmente la tolleranza ai farmaci e valutare l'aderenza al trattamento
8. Discutere i risultati e fornire feedback positivi per raggiungere con successo gli obiettivi del trattamento

Trattamento farmacologico dell'HoFH

L'intervento sullo stile di vita e dose massima tollerata di una statina ad alta efficacia più ezetimibe sono i pilastri del trattamento (108, 109). In tali circostanze, è stato dimostrato che la riduzione del colesterolo LDL dipende in gran parte dall'attività residua del LDLR e le statine, da sole e in associazione con ezetimibe, sono state dimostrate ridurre il rischio di ASCVD nell'HoFH e dovrebbero essere iniziate al momento della diagnosi (48, 110).

I sequestranti degli acidi biliari sono in gran parte inefficaci e non sono raccomandati nell'HoFH (111).

Il trapianto di fegato, spesso abbinato al trapianto di cuore, è stato un'opzione per trattare l'HoFH. La maggior parte di questi pazienti necessitano ancora di terapie ipolipemizzanti post-trapianto e necessitano di terapia immunosoppressiva a lungo termine (112). Inoltre, è stata osservata la progressione della malattia della valvola aortica nonostante la procedura chirurgica (113). Pertanto, il trapianto di fegato dovrebbe essere considerato solo come ultima opzione quando i farmaci convenzionali o innovativi non sono disponibili.

L'aferesi delle lipoproteine (LA) è consigliata dall'età di 3 anni e non oltre gli 8 anni. LA è efficace nel ridurre in modo acuto LDL-C (55-70%) (114) con una riduzione media a lungo termine compresa tra il 21% e il 36% (115). Le principali limitazioni includono la disponibilità limitata in tutto il mondo e i costi, insieme all'elevato impatto sul carico sociale ed emotivo (ad esempio, livello di istruzione, problemi legati alla attività lavorativa) nei pazienti con HoFH trattati (116, 117). Sebbene mitigati, stenosi della valvola aortica e ASCVD continuano a progredire in un numero consistente di pazienti trattati con LA (118). Nonostante ciò, quando disponibile, LA dovrebbe essere offerta ai pazienti con HoFH, in particolare nella popolazione pediatrica e in gravidanza, possibilmente con frequenza settimanale.

La gestione di HoFH è progredita rapidamente negli ultimi dieci anni con la disponibilità di diversi farmaci innovativi.

Inibitori di PCSK9 (anticorpi monoclonali, PCSK9 mAb) somministrati a settimane alterne o mensilmente possono essere utilizzati nell'HoFH. La risposta agli inibitori di PCSK9 dipende in gran parte dall'attività residua di LDLR con efficacia nulla o scarsa nei pazienti portatori di due alleli nulli (alleli LDLR-NEG) o ARH (119, 120). Nel complesso, questi farmaci sono generalmente sicuri e sono associati a

una percentuale di riduzione di LDL-C fino al 30% (100, 121, 122). D'altra parte, il trattamento con inclisiran, un piccolo interfering RNA (siRNA) contro PCSK9, non ha ridotto i livelli di LDL-C nei pazienti con HoFH nonostante la sostanziale riduzione dei livelli di PCSK9 (123). L'uso degli inibitori di PCSK9 in aggiunta alle statine e all'ezetimibe dipende dalla diagnosi molecolare. Se il fenotipo lipidico o la diagnosi molecolare indicano LDLR-NEG o ARH, l'uso degli inibitori di PCSK9 sarà inefficace.

Lomitapide è una piccola molecola che inibisce la proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTTP) per ridurre la produzione delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e delle LDL agendo così in maniera indipendente dall'attività residua di LDLR. Lomitapide inibisce anche l'MTTP intestinale, riducendo così i chilomicroni e causando nel contempo un malassorbimento dei grassi. I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che lomitapide riduce il colesterolo LDL del 40-70% in HoFH con un profilo di sicurezza e tolleranza accettabile (124) e quindi, dal 2013 lomitapide può essere utilizzato in Italia per trattare l'HoFH (125). Questi risultati sono stati confermati da dati ottenuti nel mondo reale (real world) (126-130) confermando i dati di efficacia e rassicurando sulla sicurezza a medio termine. Nonostante ciò, le principali limitazioni associate a questo farmaco sono il costo elevato e i potenziali allarmi a lungo termine sulla sicurezza a livello epatico. L'uso di lomitapide è raccomandato in tutti i pazienti HoFH come III linea di trattamento o come terapia di II linea nei pazienti HoFH LDLR-NEG e nei pazienti ARH. Questo farmaco deve essere utilizzato con il supporto di un dietista esperto per ridurre gli effetti collaterali associati alla steatorrea. In accordo con le disposizioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (131), nei pazienti trattati la funzionalità epatica così come lo screening sistematico di steatoepatite/fibrosi o la progressione della malattia epatica devono essere strettamente monitorate.

La proteina angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) si è rivelata molto attraente negli ultimi anni come bersaglio terapeutico poiché i portatori omozigoti di mutazioni LOF di ANGPTL3 sono caratterizzati da una marcata riduzione delle lipoproteine contenenti ApoB e ApoA1 e ridotto rischio di ASCVD (132-134). Evinacumab è un anticorpo monoclonale che inibisce ANGPTL3 (135) il cui utilizzo è stato recentemente testato in uno studio di Fase III (studio ELIPSE) che ha dimostrato che l'infusione di 15 mg/kg di peso corporeo una volta ogni 4 settimane è stata associata ad una riduzione del 47% di LDL-C indipendentemente dal genotipo dei pazienti

HoFH. Durante lo studio, non sono stati registrati effetti collaterali clinicamente rilevanti. Considerando i risultati eclatanti dello studio ELIPSE, l'uso di evinacumab è stato approvato da EMA e FDA e, più recentemente, da AIFA per il trattamento dei pazienti HoFH di età superiore ai 12 anni. L'uso dell'evinacumab è raccomandato in tutti gli HoFH come terapia di III linea o come terapia di II linea nei pazienti HoFH LDLR-NEG o ARH, come alternativa all'uso di lomitapide o in combinazione con esso. La scelta di utilizzare lomitapide o evinacumab può essere correlata alle preferenze del paziente (iniezione orale o endovenosa) e alle

Tabella 5 - Trattamenti per abbassare il colesterolo LDL, loro efficacia ed effetti collaterali nell'HoFH

	Nome	Meccanismo di azione	Via di somministrazione	Dosaggio	Effetto di riduzione di LDL-C	Eventi avversi	Bibliografia
LDLR dipendenti	<i>Statine</i>	↓ Biosintesi del colesterolo ↑ Attività del LDLR	Orale	Dosaggi variabili giornalieri	Variable effetto di riduzione di LDL-C in relazione alla attività residua di LDLR	Mialgia Miopatia Tossicità epatica	(136, 137)
	<i>Ezetimibe</i>	↓ Assorbimento del colesterolo ↑ Attività del LDLR	Orale	10 mg giornalieri	> 10% - 15% in aggiunta alle statine	Tossicità epatica	(141-143)
	<i>Alirocumab-Evolocumab</i>	↓ Degradazione del LDLR (anticorpi monoclonali)	Sottocutanea	75/150 mg- 140 mg bimensile	21% - 35%	Reazioni nella sede di iniezione Sintomi simil-influenzali	(100, 121, 122, 144)
LDLR indipendenti	<i>Lomitapide</i>	↓ Attività della Microsomal triglyceride transfer protein ↓ Produzione LDL	Orale	Dosaggi variabili giornalieri	LDL-C (50%) ApoB (49%)	Steatosi epatica Disturbi gastrointestinali Alterata funzione epatica	[124, 126-128, 130, 145-150)
	<i>Evinacumab</i>	↓ ANGPTL3 ↑ Attività di lipase lipoproteica ↓ Secrezione VLDL	Sottocutanea	15 mg/kg mensile	LDL-C (43.4% - 49.1%)	Sintomi simil-influenzali	[134, 135, 151-156)
	<i>Aferesi Lipoproteica</i>	Rimozione di LDL in modo selettivo e non-selettivo	Trattamento extracorporeo di sangue in toto o plasma	Settimanale o bisettimanale	LDL-C (in acuto 55-70%; a lungo termine 21-36%) Lp(a): in acuto 55-70%	Ipotensione Anemia da deficit di ferro (a lungo termine)	[114, 115)

politiche di rimborso soprattutto per il trattamento combinato nonché alla tollerabilità del trattamento.

I dati del registro HICC hanno evidenziato che i pazienti con HoFH che non ricevono un'adeguata combinazione di terapie ipolipemizanti, presentano livelli più elevati di LDL-C durante il trattamento e una sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari più breve (78). È raccomandato l'utilizzo di una combinazione di tutti gli strumenti terapeutici disponibili per raggiungere il target di LDL-C nell'HoFH e ridurre il carico di malattie cardiovascolari associato. La *tabella 5* fornisce una panoramica delle terapie ipolipemizanti disponibili per il trattamento dell'FH, classificate in due gruppi in base al meccanismo d'azione: farmaci LDLR dipendenti e LDLR indipendenti (100, 114-115, 121-124, 126-128, 130, 134-137, 141, 143-156).

Trattamento del paziente HeFH e HoFH in età pediatrica

Il cardine della farmacoterapia nei bambini e adolescenti HeFH è rappresentato dall'utilizzo delle statine (48) alla dose massima tollerata/appropriata all'età (157-158). Il trattamento farmacologico nell'HeFH è approvato per l'età ≥ 6 anni. Pravastatina e rosuvastatina sono approvate per l'uso nei bambini di età compresa rispettivamente di 8 e 6 anni. Poiché l'uso delle statine è controindicato in gravidanza e allattamento, un idoneo sistema di contraccezione è necessario per tutte le ragazze in età post-puberale in trattamento ipolipemizante. Un secondo farmaco da utilizzare è l'ezetimibe, che ha dimostrato di ridurre ulteriormente l'LDL-C del 15-20%, se aggiunto a statine ed è ben tollerato. L'afèresi delle lipoproteine è il principale trattamento raccomandato per i bambini HoFH, che solitamente rispondono poco alla farmacoterapia. LA dovrebbe essere avviata il prima possibile, iniziando anche prima degli 8 anni (nei casi più gravi, già dopo i 3 anni). Un singolo trattamento di afèresi può abbassare il colesterolo LDL del 55-70%, mentre la terapia a lungo termi-

ne ha dimostrato di portare a risultati positivi per quanto riguarda la regressione degli xantomi e delle placche aterosclerotiche ed il miglioramento della prognosi cardiovascolare (90, 159). Nei casi più gravi, si raccomanda una frequenza settimanale del trattamento.

Altre opzioni farmacologiche praticabili possono essere valutate prima di prendere in considerazione LA. Uno studio di fase 3 in aperto con evinacumab in pazienti pediatriche affette da HoFH, ha dimostrato che l'opzione farmacologica è efficace e sicura nel ridurre il livello di LDL-C in questo difficile contesto clinico (160). Recentemente l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato l'uso di evinacumab per soggetti adolescenti (> 12 anni) con HoFH. Lomitapide può rappresentare un'altra opportunità per i bambini HoFH. Nello studio di Fase 3 APH-19 (NCT04681170) in corso, lomitapide ha dimostrato di ridurre significativamente i livelli di LDL-C nei pazienti pediatriche con HoFH e la sicurezza era coerente con il profilo noto del farmaco, senza che siano stati segnalati nuovi effetti collaterali (161).

Conclusioni

In Italia, come in altri paesi europei, la FH è ancora sotto-diagnosticata e/o identificata in età avanzata quando ASCVD si è già sviluppata. Questo documento di consenso SISA fornisce una guida pragmatica per migliorare la diagnosi precoce e pianificare terapie appropriate per ridurre il colesterolo LDL in questa condizione. Questo documento è rivolto non solo ai lipidologi ma anche ad altri medici (ad esempio medici di medicina generale, cardiologi, pediatri) per promuovere una migliore assistenza e migliorare la salute cardiovascolare dei pazienti FH.

Ringraziamenti

Siamo molto grati alla Dott.ssa Federica Galimberti per la sua qualificata assistenza nella finalizzazione del manoscritto. Il lavoro di ALC è sostenuto in parte dal contributo Ricerca Cor-

rente all'IRCCS Multimedica dal Ministero Italiano della Salute

Dichiarazione di contributo

Francesco Angelico, Sebastiano Calandra, Manuela Casula, Angelo B. Cefalù, Laura D'Erasmo, Giuliana Fortunato, Pasquale Perrone-Filardi, Paolo Rubba, Patrizia Suppressa hanno contribuito in egual modo al manoscritto.

Finanziamenti

Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento specifico da parte di agenzie di finanziamento del settore pubblico, commerciale o settori no-profit.

Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli autori non hanno nulla da dichiarare.

RIASSUNTO

Obiettivi. L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia genetica del metabolismo delle lipoproteine che causa un aumento del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica prematura (ASCVD). Sebbene la diagnosi precoce e il trattamento dell'FH possano significativamente migliorare la prognosi cardiovascolare, questo disordine è sotto-diagnosticato e sotto-trattato. Per questi motivi la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) ha riunito un gruppo di esperti della SISA con il compito di fornire linee guida per la diagnosi e trattamento dell'FH.

Sintesi dei dati. Le nostre linee guida includono: i) una panoramica della complessità genetica dell'FH e del ruolo dei geni candidati coinvolti nel metabolismo delle LDL; ii) la prevalenza dell' FH nella popolazione; iii) i criteri clinici adottati per la diagnosi di FH; iv) lo screening per ASCVD ed il ruolo delle tecniche di imaging cardiovascolare; v) il ruolo della diagnosi molecolare per stabilire le basi genetiche della malattia; vi) le attuali opzioni terapeutiche sia nell' FH eterozigote che in quella omozigote.

Le strategie di trattamento e i suoi obiettivi sono attualmente basati sui livelli del colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C), poiché la prognosi dell'FH dipende in gran parte dall'entità della riduzione del LDL-C ottenuta mediante terapie ipolipemizzanti.

Le statine con o senza ezetimibe sono il pilastro della terapia. L'aggiunta di nuovi farmaci come gli inibitori di PCSK9, gli inibitori di ANGPTL3 o la lomitapide nell'FH omozigote, determina un'ulteriore riduzione dei livelli di LDL-C. La LDL aferesi è indicata nei pazienti con FH con risposta inadeguata alle terapie ipocolesterolemizzanti.

Conclusioni. L'FH è una malattia genetica comune e curabile, e sebbene la nostra comprensione di questa malattia sia migliorata, restano ancora molte sfide riguardo la sua identificazione e gestione.

Parole chiave: *Ipercolesterolemia familiare, epidemiologia, caratteristiche cliniche e molecolari, malattie cardiovascolari aterosclerotiche, terapie ipocolesterolemizzanti.*

Bibliografia

- Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolemia. Nat. Rev. Dis. Primers. 2017; 3: 17093.
- Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. Cell. 2015; 161: 161-172.
- Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur. Heart J. 2020; 41: 2313-2330.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009; 29: 431-438.
- Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalù AB, Noto D, Fasano T, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. Atherosclerosis. 2013; 227: 342-348.
- Bertolini S, Calandra S, Arca M, Averna M, Catapano AL, Tarugi P, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: Clinical and molecular features. Atherosclerosis. 2020; 312: 72-8.
- D'Erasmo L, Di Costanzo A, Arca M. Autosomal recessive hypercholesterolemia: update for 2020. Curr Opin Lipidol. 2020; 31: 56-61.
- Buonuomo PS, Iughetti L, Pisciotta L, Rabacchi C, Pa-

- padia F, Bruzzi P, et al. Timely diagnosis of sitosterolemia by next generation sequencing in two children with severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2017; 262: 71-77.
9. Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K, et al. Diagnosis and Management of Sitosterolemia. *J. Atheroscler. Thromb.* 2021; 28: 791-801.
 10. Williams K, Segard A, Graf GA. Sitosterolemia: Twenty Years of Discovery of the Function of ABCG5 ABCG8. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 2641.
 11. Pisciotto L, Tozzi G, Travaglini L, Taurisano R, Lucchi T, Indolfi G, et al. Molecular and clinical characterization of a series of patients with childhood-onset lysosomal acid lipase deficiency. Retrospective investigations, follow-up and detection of two novel LIPA pathogenic variants. *Atherosclerosis*. 2017; 265: 124-132.
 12. Awan Z, Choi HY, Stitzel N, Ruel I, Bamimore MA, Husa R, et al. APOE p.Leu167 del mutation in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2013; 231: 218-222.
 13. Abou Khalil Y, Marmontel O, Ferrieres J, Paillard F, Yelnik C, Carreau V, et al. APOE Molecular Spectrum in a French Cohort with Primary Dyslipidemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 5792.
 14. Wang J, Dron JS, Ban MR, Robinson JF, McIntyre AD, Alazzam M, et al. Polygenic Versus Monogenic Causes of Hypercholesterolemia Ascertained Clinically. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36: 2439-2445.
 15. Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. *Curr. Cardiol. Rep.* 2019; 21: 43.
 16. Jacob E, Hegele RA. Monogenic Versus Polygenic Forms of Hypercholesterolemia and Cardiovascular Risk: Are There Any Differences? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2022; 24: 419-426.
 17. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 7-16.
 18. Marco-Benedi V, Cenarro A, Laclaustra M, Larrea-Sebal A, Jarauta E, Lamiquiz-Moneo I, et al. Lipoprotein(a) in hereditary hypercholesterolemia: Influence of the genetic cause, defective gene and type of mutation. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 211-218.
 19. Langsted A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) as Part of the Diagnosis of Clinical Familial Hypercholesterolemia. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2022; 24: 289-296.
 20. Brunham LR, Hegele RA. What Is the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41: 2629-2631.
 21. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 3956-3964.
 22. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart. J.* 2016; 37: 1384-1394.
 23. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020; 141: 1742-1759.
 24. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7: e016461.
 25. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75: 2553-2566.
 26. Casula M, Catapano AL, Rossi Bernardi L, Visconti M, Aronica A. Detection of familial hypercholesterolemia in patients from a general practice database. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 29: 25-30.
 27. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, Medea G, Parretti D, Lauro D, et al. What is the actual epidemiology of familial hypercholesterolemia in Italy? Evidence from a National Primary Care Database. *Int. J. Cardiol.* 2016; 223: 701-705.
 28. Fasano T, Trenti C, Negri EA, Guiducci V, Foracchia M, Bonelli E, et al. Search for familial hypercholesterolemia patients in an Italian community: A real-life retrospective study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2022; 32: 577-585.
 29. Catapano AL, Lautsch D, Tokgozoglu L, Ferrieres J, Horack M, Farnier M, et al. Prevalence of potential familial hypercholesteremia (FH) in 54,811 statin-treated patients in clinical practice. *Atherosclerosis*. 2016; 252: 1-8.
 30. Gulizia MM, Maggioni AP, Abrignani MG, Bilato C, Mangiacapra F, Sanchez FA, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia (FH) in Italian Patients with coronary artery disease: The POSTER study. *Atherosclerosis*. 2020; 308: 32-38.
 31. De Luca L, Arca M, Temporelli PL, Colivicchi F, Gonzini L, Lucci D, et al. Prevalence and pharmacologic management of familial hypercholesterolemia in an unselected contemporary cohort of patients with stable coronary artery disease. *Clin. Cardiol.* 2018; 41: 1075-1083.
 32. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1628-1637.
 33. Kaestner TL, Bento VF, Pazin DC, Baena CP, Olandoski M, Abreu GA, et al. Prevalence of high cholesterol levels suggestive of familial hypercholesterolemia in Brazilian adolescents: Data from the study

- of cardiovascular risk in adolescents. *J. Clin. Lipidol.* 2018; 12: 403-408.
34. Campagna F, Martino F, Bifulco M, Montali A, Martino E, Morrone F, et al. Detection of familial hypercholesterolemia in a cohort of children with hypercholesterolemia: results of a family and DNA-based screening. *Atherosclerosis.* 2008; 196: 356-364.
 35. Di Taranto MD, Giacobbe C, Buonaiuto A, Calcaterra I, Palma D, Maione G, et al. A Real-World Experience of Clinical, Biochemical and Genetic Assessment of Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 219.
 36. Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes GM, Di Scala L, Bellocchio A, Fresa R, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis.* 2006; 188: 398-405.
 37. Arca M, Zuliani G, Wilund K, Campagna F, Fellin R, Bertolini S, et al. Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet.* 2002; 359: 841-847.
 38. Trinder M, Li X, DeCastro ML, Cermakova L, Sadananda S, Jackson LM, et al. Risk of Premature Atherosclerotic Disease in Patients With Monogenic Versus Polygenic Familial Hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74: 512-522.
 39. Vrablik M, Tichy L, Freiburger T, Blaha V, Satny M, Hubacek JA. Genetics of Familial Hypercholesterolemia: New Insights. *Front. Genet.* 2020; 11: 574474.
 40. Bertolini S, Pisciotta L, Fasano T, Rabacchi C, Calandra S. The study of familial hypercholesterolemia in Italy: A narrative review. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 29: 1-10.
 41. Bertolini S, Cantafora A, Aversa M, Cortese C, Motti C, Martini S, et al. Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: E41-E52.
 42. Liguori R, Bianco AM, Argiriou A, Pauciuolo P, Giannino A, Rubba P, et al. LDL receptor cDNA sequence analysis in familial hypercholesterolemia patients: 5 novel mutations with high prevalence in families originating from southern Italy. *Hum. Mutat.* 2001; 17: 433.
 43. Gallo A, Charriere S, Vimont A, Chapman MJ, Angoulvant D, Boccarda F, et al. SAFEHEART risk-equation and cholesterol-year-score are powerful predictors of cardiovascular events in French patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2020; 306: 41-49.
 44. Korneva V, Kuznetsova T, Julius U. The Role of Cumulative LDL Cholesterol in Cardiovascular Disease Development in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *J. Pers. Med.* 2022; 12: 71.
 45. Ibrahim S, Reeskamp LF, Stroes ESG, Watts G F. Advances, gaps and opportunities in the detection of familial hypercholesterolemia: overview of current and future screening and detection methods. *Curr. Opin. Lipidol.* 2020; 31: 347-355.
 46. Jahn B, Santamaria J, Dieplinger H, Binder CJ, Ebenbichler C, Scholl-Bürgi S, et al. Familial hypercholesterolemia: A systematic review of modeling studies on screening interventions. *Atherosclerosis.* 2022; 355: 15-29.
 47. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muñoz O, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2017; 11: 260-271.
 48. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 2425-2437.
 49. Mirzaee S, Rashid HN, Tumur O, Nogic J, Verma K, Cameron JD, et al. Awareness of Familial Hypercholesterolemia Among Healthcare Providers Involved in the Management of Acute Coronary Syndrome in Victoria, Australia. *CJC Open.* 2019; 1: 168-172.
 50. Bulsara C, Brett T, Radford J, Heal C, Gill G, Hespel CM, et al. Awareness of familial hypercholesterolaemia in Australian primary care: A qualitative descriptive study. *Aust. J. Gen. Pract.* 2021; 50: 634-640.
 51. Meng R, Wei Q, Zhou J, Zhang B, Li C, Shen M. A systematic review of cost-effectiveness analysis of different screening strategies for familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2024; 18: e21-e32.
 52. Grosej U, Kovac J, Sustar U, Mlinaric M, Fras Z, Podkrajsek KT, Battelino T. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 383-391.
 53. Hegele RA, Ban MR, Cao H, McIntyre AD, Robinson JF, Wang J. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. *Curr. Opin. Lipidol.* 2015; 26: 103-113.
 54. Iacocca MA, Wang J, Sarkar S, Dron JS, Lagace T, McIntyre AD, et al. Whole-Gene Duplication of PCSK9 as a Novel Genetic Mechanism for Severe Familial Hypercholesterolemia. *Can. J. Cardiol.* 2018; 34: 1316-1324.
 55. Natarajan P, Peloso GM, Zekavat SM, Montasser M, Ganna A, Chaffin M, et al. Deepcoverage whole genome sequences and blood lipids among 16,324 individuals. *Nat. Commun.* 2018; 9: 3391.
 56. Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genet. Med.* 2018; 20: 591-598.

57. Chora JR, Iacocca MA, Tichy L, Wand H, Kurtz CL, Zimmermann H, et al. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet. Med.* 2022; 24: 293-306.
58. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67: 2578-2589.
59. Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur. J. Med. Genet.* 2020; 63: 103831.
60. Di Taranto MD, Giacobbe C, Palma D, Iannuzzo G, Gentile M, Calcaterra I, et al. Genetic spectrum of familial hypercholesterolemia and correlations with clinical expression: Implications for diagnosis improvement. *Clin. Genet.* 2021; 100: 529-541.
61. Di Taranto MD, de Falco R, Guardamagna O, Massini G, Giacobbe C, Auricchio R, et al. Lipid profile and genetic status in a familial hypercholesterolemia pediatric population: exploring the LDL/HDL ratio. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019; 57: 1102-1110.
62. Futema M, Ramaswami U, Tichy L, Bogsrud MP, Holven KB, Roeters van Lennep J, et al. Comparison of the mutation spectrum and association with pre and post treatment lipid measures of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis.* 2021; 319: 108-117.
63. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 111-188.
64. Tada H, Okada H, Nomura A, Yashiro S, Nohara A, Ishigaki Y, et al. Rare and Deleterious Mutations in ABCG5/ABCG8 Genes Contribute to Mimicking and Worsening of Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circ. J.* 2019; 83: 1917-1924.
65. Alves AC, Benito-Vicente A, Medeiros AM, Reeves K, Martin C, Bourbon M. Further evidence of novel APOB mutations as a cause of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 448-456.
66. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2146-2157.
67. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ.* 1991; 303: 893-896.
68. World Health Organization. Human Genetics Program. Familial hypercholesterolemia (FH): Report of a second WHO consultation. Geneva: 1999. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66346>.
69. Masana L, Ibarretxe D, Rodríguez-Borjabad C, Plana N, Valdivielso P, Pedro-Botet J, et al. Expert group from the Spanish Arteriosclerosis Society. Toward a new clinical classification of patients with familial hypercholesterolemia: One perspective from Spain. *Atherosclerosis.* 2019; 287: 89-92.
70. Rubba P, Gentile M, Marotta G, Iannuzzi A, Sodano M, De Simone B, et al. Causative mutations and premature cardiovascular disease in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017; 24: 1051-1059.
71. Antoniazzi L, Arroyo-Olivares R, Mata P, Santos RD. Association of dietary patterns and components with atherosclerosis risk biomarkers in familial hypercholesterolemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 2022; 33: 89-94.
72. Massini G, Capra N, Buganza R, Nyffenegger A, de Sanctis L, Guardamagna O. Mediterranean Dietary Treatment in Hyperlipidemic Children: Should It Be an Option? *Nutrients.* 2022; 14: 1344.
73. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007; 4: 214-225.
74. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Aversa M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur. Heart J.* 2023; 44: 2277-2291.
75. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 560-565.
76. Park JH, Chung IH, Kim DH, Choi MH, Garg A, Yoo EG. Sitosterolemia presenting with severe hypercholesterolemia and intertriginous xanthomas in a breastfed infant: case report and brief review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99: 1512-1518.
77. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 1438-1443.
78. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet.* 2022; 399: 719-728.
79. Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1033-1040.
80. Balla S, Ekpo EP, Wilemon KA, Knowles JW, Rodriguez F. Women Living with Familial Hypercholester-

- olemia: Challenges and Considerations Surrounding Their Care. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020; 22: 60.
81. Kovacs P. The risk of cardiovascular disease with second- and third-generation oral contraceptives. *Medscape Women Health.* 2002; 7: 3.
 82. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2015; 350: h2135.
 83. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. 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(3 Suppl): S1-S8.
 84. Botha TC, Pilcher GJ, Wolmarans K, Blom DJ, Raal FJ. Statins and other lipid-lowering therapy and pregnancy outcomes in homozygous familial hypercholesterolaemia: A retrospective review of 39 pregnancies. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 502-507.
 85. Blaha M, Lanska M, Blaha V, Boudys L, Zak P. Pregnancy in homozygous familial hypercholesterolemia—Importance of LDL-apheresis. *Atheroscler. Suppl.* 2015;18: 134-139.
 86. Graham DF, Raal FJ. Management of familial hypercholesterolemia in pregnancy. *Curr. Opin. Lipidol.* 2021; 32: 370-377.
 87. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. 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: 3478-3490a.
 88. Wiegman A. Lipid Screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018; 20: 80.
 89. Lan NSR, Martin AC, Brett T, Watts GF, Bell DA. Improving the detection of familial hypercholesterolaemia. *Pathology.* 2019; 51: 213-221.
 90. Cohen H, Stefanutti C, The Mighty Medic Satellite Research Group for Pediatric Dyslipidemia. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Heterozygote and Homozygous FH Children and Adolescents. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021; 23: 30.
 91. Ison HE, Clarke SL, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews* ((R)). Seattle (WA) 1993.
 92. Coviello DA, Bertolini S, Masturzo P, Ghisellini M, Tiozzo R, Zambelli F, et al. Chorionic DNA analysis for the prenatal diagnosis of familial hypercholesterolaemia. *Hum. Genet.* 1993; 92: 424-426.
 93. Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. *Heart.* 2016; 102: 1003-1008.
 94. El-Rassi I, Chehab G, Saliba Z, Alawe A, Jebara V. Fatal cardiac atherosclerosis in a child 10 years after liver transplantation: a case report and a review. *J. Clin. Lipidol.* 2011; 5: 329-332.
 95. Bianconi V, Banach M, Pirro M, International Lipid Expert P. Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. *Trends Cardiovasc. Med.* 2021; 31: 205-215.
 96. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijff JD, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1986-1993, 1993a, 1993b.
 97. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316: 1289-1297.
 98. Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Vasc. Health Risk Manag.* 2010; 6: 1023-1037.
 99. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78-week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 2996-3003.
 100. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, et al. Long-Term Evolocumab in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75: 565-574.
 101. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients with Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 77: 1182-1193.
 102. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 1022-1032.
 103. Hashim SA, Vanitallie TB. Cholestyramine Resin Therapy for Hypercholesteremia: Clinical and Metabolic Studies. *JAMA.* 1965; 192: 289-293.
 104. Lent-Schochet D, Jialal I. Antilipemic Agent Bile Acid Sequestrants. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2023.
 105. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1520-1530.

106. Casula M, Gazzotti M, Bonaiti F, Olmastroni E, Arca M, Aversa M, et al. Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *J. Intern. Med.* 2021; 290: 116-128.
107. Collaboration EASFHs. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet.* 2021; 398: 1713-1725.
108. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc. Health Risk Manag.* 2012; 8: 415-427.
109. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ. Res.* 2019; 124: 328-350.
110. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011; 124: 2202-2207.
111. Alder M, Bavishi A, Zumpf K, Peterson J, Stone NJ. A Meta-Analysis Assessing Additional LDL-C Reduction from Addition of a Bile Acid Sequestrant to Statin Therapy. *Am. J. Med.* 2020; 133: 1322-7.
112. Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y, Sawada S, Katagiri H, Satomi S, et al. Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019; 26: 121-127.
113. Martinez M, Brodli S, Griesemer A, Kato T, Harren P, Gordon B, et al. Effects of Liver Transplantation on Lipids and Cardiovascular Disease in Children with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118: 504-510.
114. Pottle A, Thompson G, Barbir M, Bayly G, Cegla J, Cramb R, et al. Lipoprotein apheresis efficacy, challenges and outcomes: A descriptive analysis from the UK Lipoprotein Apheresis Registry, 1989-2017. *Atherosclerosis.* 2019; 290: 44-51.
115. Wang A, Richhariya A, Gandra SR, Calimlim B, Kim L, Quek RG, et al. Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: e003294.
116. Collaboration EASFHs, Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT, Akram A, Freiburger T, et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis.* 2018; 277: 234-255.
117. Alothman L, Belanger AM, Ruel I, Brunham LR, Hales L, Genest J, et al. Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and metaanalysis. *J. Clin. Lipidol.* 2022; 16: 52-65.
118. Taylan C, Weber LT. An update on lipid apheresis for familial hypercholesterolemia. *Pediatr. Nephrol.* 2023; 38: 371-382.
119. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Monoclonal Antibodies in the Management of Familial Hypercholesterolemia: Focus on PCSK9 and ANGPTL3 Inhibitors. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021; 23: 79.
120. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, Blanchard V, Croyal M, Chemello K, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients With Identical Mutations Variably Express the LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor): Implications for the Efficacy of Evolocumab. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38: 592-598.
121. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TE-SLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 341-350.
122. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charng MJ, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76: 131-142.
123. Raal F, Durst R, Bi R, Talloczy Z, Maheux P, Lesogor A, Kastelein JJP; ORION-5 Study Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2024; 149: 354-362.
124. Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evid.* 2019; 14: 19-30.
125. AIFA. Inserimento del medicinale per uso umano «lomitapide» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH). (Determina n. 745/2013). 2013.
126. D'Erasmo L, Steward K, Cefalu AB, Di Costanzo A, Boersma E, Bini S, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022; 29: 832-841.
127. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J. Clin. Lipidol.* 2020; 14: 807-817.
128. D'Erasmo L, Gallo A, Cefalu AB, Di Costanzo A, Saheb S, Giammanco A, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021; 16: 381.
129. Sperlongano S, Gragnano F, Natale F, D'Erasmo L, Concilio C, Cesaro A, et al. Lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia: cardiology per-

- spective from a single-center experience. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2018; 19: 83-90.
130. D'Erasmus L, Cefalu AB, Noto D, Giammanco A, Averna M, Pintus P, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv. Ther.* 2017; 34: 1200-1210.
 131. AIFA. Nota Informativa Importante su Lojuxta (lomitapide). 2021.
 132. Di Costanzo A, Di Leo E, Noto D, Cefalu AB, Minicocci I, Polito L, et al. Clinical and biochemical characteristics of individuals with low cholesterol syndromes: A comparison between familial hypobetalipoproteinemia and familial combined hypolipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 2017; 11: 1234-1242.
 133. Bini S, D'Erasmus L, Di Costanzo A, Minicocci I, Pectre V, Arca M. The Interplay between Angiopoietin-Like Proteins and Adipose Tissue: Another Piece of the Relationship between Adiposopathy and Cardiometabolic Diseases? *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 742.
 134. Arca M, D'Erasmus L, Minicocci I. Familial combined hypolipidemia: angiopoietin-like protein-3 deficiency. *Curr. Opin. Lipidol.* 2020; 31: 41-48.
 135. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 711-720.
 136. Bajaj A, Cuchel M. Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Atheroscler. Thromb.* 2022; 29: 1125-1135.
 137. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1431-1443.
 138. Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25: 387-393.
 139. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat. Genet.* 2005; 37: 161-165.
 140. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1264-1272.
 141. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study G. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2002; 105: 2469-2475.
 142. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1795-1803.
 143. Davidson MH. Ezetimibe: a novel option for lowering cholesterol. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2003; 1: 11-21.
 144. Cesaro A, Fimiani F, Gagnano F, Moscarella E, Schiavo A, Vergara A, et al. New Frontiers in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Heart Fail. Clin.* 2022; 18: 177-188.
 145. Berberich AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2017; 18: 1261-1268.
 146. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 148-156.
 147. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. 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.
 148. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Ikewaki K, Harada-Shiba M, et al. Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019; 26: 368-377.
 149. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, du Toit Theron H, Sirtori CR, Hegele RA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation.* 2017; 136: 332-335.
 150. Kolovou G, Diakoumakou O, Kolovou V, Fountas E, Stratakis S, Zacharis E, et al. Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020; 27: 157-165.
 151. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnuez C, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2220-2227.
 152. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 211-221.
 153. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, et al. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69: 2054-2063.
 154. Wang Y, Gusarova V, Banfi S, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. *J. Lipid Res.* 2015; 56: 1296-1307.
 155. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, Shihanian LM, Lee JS, Banerjee P, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *J. Lipid Res.* 2020; 61: 1271-1286.

156. Reeskamp LF, Millar JS, Wu L, Jansen H, van Harskamp D, Schierbeek H, et al. ANGPTL3 Inhibition With Evinacumab Results in Faster Clearance of IDL and LDL apoB in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia-Brief Report. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41: 1753-1759.
157. Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagne C, et al. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation.* 2017; 136: 359-366.
158. Humphries SE, Cooper J, Dale P, Ramaswami U, Group FHPRS. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: Statin-related safety and 1-year growth data. *J. Clin. Lipidol.* 2018; 12: 25-32.
159. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Bosco G, Berni A. Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with low density lipoprotein apheresis. *Transfusion.* 2009; 49: 1461-1470.
160. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charng MJ, et al. Evinacumab for Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation.* 2024; 149: 343-353.
161. Masana L, Zambon A, Schmitt C, Taylan C, Driemeyer J, Cohen H, et al. Lomitapide for the treatment of paediatric homozygous familial hypercholesterolaemia patients - Results from the efficacy phase of the APH-19 study. *Atherosclerosis.* 2023; 379 (Supplement 1): S23-S24.